UNIVERSITÉ PAUL SABATIER, TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ANNEE 1971 N° 56

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ARYLBORAHYDROTHEOPHYLLINES

THÈSE

pour le Doctorat en Pharmacie
Diplôme d'État

présentée et soutenue publiquement en juillet 1971

PAR

Raymond CAUJOLLE
Licencié ès Sciences
Délégué dans les fonctions de Maître-Assistant de Pharmacie Chimique

Membres du Jury
- M. PITET — *Président*
- M. COUTURIER, M. MOREAU, M. STANISLAS — *Assesseurs*
- M. CROS — *Suppléant*

J.F. EDITIONS
TOULOUSE
1971

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER

118, route de Narbonne
31-TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉ E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Président de l'Université : M. LARENG
1er Vice-Président : M. MATHIS
Directeur de l'Unité : M. BREUILLAUD
Doyens honoraires : MM. LAZORTHES, BRUSTIER
Professeurs honoraires : MM. DELAS, VINCENT, Mme DULUCQ

Botanique et Cryptogamie	MM.	N...
Chimie Analytique		PITET
Toxicologie, Hygiène industrielle et Hydrologie		BOURBON
Chimie pharmaceutique		BLANC
Microbiologie		BREUILLAUD
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galénique et Matière médicale		STANISLAS
Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmaceutique		ROUX

Professeurs à titre personnel

Pharmacie	MM.	COUTURIER
Sciences Naturelles	Mme	CAUJOLLE
Toxicologie		BROUSSY (G.)
Zoologie		GAYREL

Professeurs sans chaire

Chimie organique	MM.	BERTRAND
Botanique et Cryptogamie	Mme	LASCOMBES

Maîtres de conférences agrégés

Microbiologie	MM.	MICHEL
Pharmacodynamie		CROS
Physiologie		DUMAS
Pharmacie galénique		ROUFFIAC
Chimie biologique		SOULA
Toxicologie		MALBOSC
Chimie analytique		N...

Secrétaire Général de l'Université : M. PRINEAU (J. P.)

L'Université déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER, TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ANNEE 1971 N° 56

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ARYLBORAHYDROTHEOPHYLLINES

THÈSE

pour le Doctorat en Pharmacie
Diplôme d'État

présentée et soutenue publiquement en juillet 1971

PAR

Raymond CAUJOLLE
Licencié ès Sciences
Délégué dans les fonctions de Maître-Assistant de Pharmacie Chimique

Membres du Jury
- M. PITET — *Président*
- M. COUTURIER, M. MOREAU, M. STANISLAS — *Assesseurs*
- M. CROS — *Suppléant*

J.F. EDITIONS
TOULOUSE
1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE
ET DE MES GRANDS-PARENTS

A Madame Fernand CAUJOLLE,

Professeur de Pharmacodynamie
à l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques

dont l'inlassable dévouement m'a entouré d'un grand réconfort et m'a apporté le secours familial dans ma tâche quotidienne et, en particulier, dans l'élaboration de ce travail.

A MON PÈRE,

Monsieur Fernand CAUJOLLE,

***Professeur** de Pharmacie chimique et Pharmacodynamie*
à l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,
***Directeur** du Centre de Recherches sur les Toxicités,*
Membre de l'Académie de Pharmacie,
Correspondant de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur

Puisse ce modeste travail lui exprimer, bien plus que la reconnaissance de son fils et l'admiration de son élève, toute l'affection que je lui porte et dont il n'est de plus grande que celle qu'il me témoigne chaque jour.

MEIS ET AMICIS.

A NOTRE JURY DE THÈSE

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur G. PITET,

Professeur de Chimie analytique
à l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques

En témoignage de notre très profonde gratitude pour la bienveillante sollicitude et la confiance qu'il nous a toujours témoignées; avec l'expression de notre très vive reconnaissance pour l'initiation à la Recherche que nous lui devons, pour les enseignements techniques dont nous lui sommes redevables, et en gage de notre respectueux et indéfectible attachement.

A Monsieur le Professeur MOREAU,

Professeur de Pharmacie chimique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Pharmacien chef de l'Hôpital Beaujon,
Chevalier de la Légion d'honneur

En témoignage de notre reconnaissance respectueuse, avec l'expression de notre gratitude pour l'honneur qu'il veut bien nous faire en participant à notre Jury de thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0078

A Monsieur le Professeur E. STANISLAS,

Professeur de Pharmacie galénique et de Matière Médicale
à l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques

auquel nous devons les plus précieux encouragements; avec l'expression de notre gratitude la plus déférente.

A Monsieur le Professeur P. COUTURIER,

Professeur de Chimie organique
à l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques

qui a bien voulu accepter de juger notre travail; avec l'expression de nos sentiments très reconnaissants.

A Monsieur le Professeur Jean CROS,

Maître de Conférences Agrégé de Pharmacodynamie
à l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques

qui a guidé notre initiation aux fonctions d'Assistant, et nous a donné l'exemple de son attachement aux disciplines techniques les mieux assurées; en témoignage de nos sentiments tout dévoués.

A Monsieur Dang Quoc Quan,

Chargé de Recherches au C.N.R.S.,
Chef du Laboratoire de Synthèse organique
du Centre de Recherches sur les Toxicités

Qu'il veuille bien accepter mes remerciements très respectueux pour les conseils avertis et les encouragements généreux qu'il m'a toujours prodigués au cours de ce travail dont il a été le guide précieux.

A Mademoiselle Corbière,

A Messieurs Lecointe, Sournies et Vieu

qui m'ont apporté leur aide efficace et leurs conseils expérimentés.

A Mesdemoiselles Cahuzac et Genolini,

A Madame Manent

En remerciement de leur assistance technique pour la réalisation de mes épreuves de toxicologie métabolique.

A Monsieur J.-P. LAURENT,

Maître de Recherches au C.N.R.S.

et Monsieur G. COMMINGES,

Ingénieur Technicien au C.N.R.S.

qui ont bien voulu mettre à ma disposition leur installation de RMN et me guider de leurs précieux conseils.

A tous les Membres des Laboratoires de Chimie analytique,
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie
de l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques

A tous les Moniteurs des Travaux Pratiques
de Pharmacie chimique

en les remerciant pour l'aide et la confiance qu'ils me témoignent.

A Monsieur le Professeur G. ASTRE,

Directeur de Recherches honoraire au C.N.R.S.,
Chevalier de la Légion d'honneur

Avec l'expression de ma respectueuse gratitude pour ses conseils éclairés.

A mon Maître de Stage,

Monsieur P. ESCAICH,

Pharmacien

qui m'a accueilli dans son officine et a été mon premier Maître en Pharmacie; avec l'expression de ma gratitude et de mon dévouement.

A mon Maître de Stage Industriel,

Monsieur M. PESEZ,

Directeur des Services de Contrôle Analytique des Laboratoires Roussel

Avec l'expression de ma gratitude pour l'accueil qu'il m'a réservé et l'attention qu'il m'a témoignée en m'initiant aux techniques analytiques les plus modernes et les plus variées.

A tous mes Maîtres de la Faculté des Sciences et de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

A tous mes Maîtres du Lycée Pierre-de-Fermat de Toulouse

AVANT-PROPOS

L'utilisation thérapeutique des dérivés du bore est restée longtemps empirique; nos connaissances sur le rôle de cet élément dans les phénomènes vitaux ne sont entrées réellement dans la voie scientifique qu'après les découvertes fondamentales de Gabriel BERTRAND et AGULHON, en 1910, sur la diffusion du bore dans la biosphère, bientôt suivies de remarquables découvertes sur la concentration élective du bore dans les organes reproducteurs mâles de la fleur. Le rôle de l'acide borique dans la fécondation chez les végétaux supérieurs (SCKMUCKER) et son influence sur le déterminisme du sexe chez les algues (KUHN et MOEWUS) attirèrent définitivement l'attention des biologistes sur un élément, dont les chimistes organiciens à leur tour découvrirent la très grande réactivité et la remarquable plasticité. Grâce aux progrès de nos connaissances sur les acides boriques, les hydrures de bore et surtout les organoboriques, les biochimistes essayèrent de déterminer les formes actives dans lesquelles le bore s'engage au sein de la matière vivante.

Un rôle important est dévolu aux hétérocycles produits par réaction de l'acide borique sur les α et β glycols (polyols en général), les α diamines, les α et β amino-alcools ou amino-phénols. Certains de ces cycles sont stables en milieu aqueux, dans des conditions compatibles avec la vie cellulaire, alors que les esters boriques des monoalcools dans les mêmes conditions thermodynamiques sont immédiatement détruits. L'existence de ces hétérocycles borés, oxygénés ou azotés, est le pivot de nos connaissances actuelles sur les interactions entre les dérivés du bore et les polyols, si répandus chez les végétaux supérieurs, avec les catécholamines dont le bloquage suggère une explication du rôle sédatif observé chez l'animal, avec les constituants multiples des parois cellulaires, en particulier au niveau du muscle cardiaque.

Il pouvait paraître intéressant de rechercher si les acides arylboroniques diversement substitués pouvaient, au même titre que

l'acide borique lui-même, interférer sur le chimisme cellulaire; le fait que l'acide phénylboronique et l'acide α naphtylboronique ont été révélés dès 1949 comme de puissants facteurs d'élongation cellulaire (radicules en culture isolée) actifs à des dilutions auxquelles l'acide borique ne pouvait parvenir à l'être, suffisait à démontrer l'intérêt biologique des acides arylboroniques. Cet intérêt n'a pas échappé à de nombreux chercheurs qui en chimie végétale ont souligné tout l'intérêt de l'acide phénylboronique (K. Torssell, B. Haccius, Wall et Andrew, etc...).

Dans un tout autre domaine, A. Soloway a remarquablement développé l'utilisation de nombreux acides arylboroniques dans le traitement par irradiation neutronique de diverses tumeurs cérébrales; ces importants travaux devaient largement stimuler les recherches biochimiques sur les relations structurales entre les organoboriques et les sites cellulaires ou subcellulaires de leur localisation cérébrale (*).

Mais l'intérêt, toujours renouvelé, des organoboriques, orienté par la Biologie végétale sur les phénomènes de fécondation, donc des multiplications cellulaires, devait s'amplifier considérablement à la lumière des découvertes sur le rôle dévolu aux ARN et ADN dans le déterminisme héréditaire de la multiplication cellulaire.

En effet la possibilité de synthétiser de nombreux organoboriques cycliques, porteurs de liaisons BO ou BN, permet d'imaginer toute une série de modèles incluant un atome de bore, analogues des bases pyrimidiques et des bases puriques; c'est la voie intéressante, mais difficile qui conduit aux acides nucléiques borés, voie d'accès vers les ARN et ADN fondamentaux. Cette voie, avec le bora-uracile et les bases synthétisées par Zimmer et ses collaborateurs, n'a pas donné jusqu'ici de résultats importants, mais elle demeure séduisante par les perspectives multiples qu'elle offre.

C'est l'espoir d'obtenir des dérivés de type purique, incluant un atome de bore et doués d'activités biologiques, qui nous a incité à entreprendre la synthèse de nouvelles molécules. Ces molécules se sont avérées difficiles à atteindre, mais leur nature chimique a pu être cependant identifiée en toute rigueur.

Nous avons pu élaborer une série homogène de nouveaux organoboriques grâce aux directives averties et aux encouragements généreux de notre Maître, le Professeur Guy Pitet, et aux conseils

---

(*) On trouvera les références bibliographiques dans « Progress in Boron Chemistry », édité par Steinberg aux Pergamon Press, en 1965. (Cf. en particulier les articles de K. Torssell et de A. Soloway).

techniques précieux de M. Dang Quoc Quan, chargé de recherches du C.N.R.S. Je suis heureux aussi d'exprimer ma gratitude à tous ceux qui m'ont apporté leur collaboration : pour les recherches bibliographiques, Mmes Guetat et Patez du C.N.R.S., Mlles Cahuzac, Genolini, Corbière, M. Sournies, Vieu et Mme Manent pour la réalisation technique, enfin Mmes Heurtaux et de Raspide pour la présentation de ce travail. Nous remercions chacun de son appui, qui, grâce à la grande bienveillance de notre Maître, le Professeur G. Pitet, nous a permis d'assumer simultanément la lourde tâche d'assistant et la réalisation de notre thèse, qui est notre modeste contribution de chimiste à un vaste travail d'ensemble.

PLAN

PREMIERE PARTIE. — **GENERALITES**

CHAPITRE I. — Données générales sur les liaisons B-C et B-N.

1° Liaisons B — C aromatique.
2° Liaisons B — N.

CHAPITRE II. — Les différents types de composés hétérocycles borés et azotés.
Introduction.

1° Composés à liaison B-N donneur-accepteur.
2° Composés à liaison B-N covalente.
3° Composés hétéro-aromatiques.
Nomenclature.

DEUXIEME PARTIE. — **RECHERCHES PERSONNELLES**

CHAPITRE III. — Le diamino diméthyl uracile.

1° Nomenclature.
2° Préparation.
3° Propriétés physiques et chimiques.

CHAPITRE IV. — Les esters n butyliques des acides arylboroniques.

1° Préparation.
2° Propriétés physiques.
3° Propriétés chimiques.
4° Etude biologique.

Chapitre V. — Hétérocycles borés et azotés.

1° Méthodes générales de préparation et propriétés.
2° Les arylborahydrothéophyllines.

2° — 1 Synthèse.
2° — 2 Propriétés physiques.
2° — 3 Propriétés chimiques.

3° Monographies.

3° — 1 Phénylborahydrothéophylline.
3° — 2 Ortholylborahydrothéophylline.
3° — 3 Métatolylborahydrothéophylline.
3° — 4 Paratolylborahydrothéophylline.
3° — 5 Orthoanisylborahydrothéophylline.
3° — 6 Métaanisylborahydrothéophylline.
3° — 7 Paraanisylborahydrothéophylline.
3° — 8 Xylylborahydrothéophylline.

Chapitre VI. — Essais biologiques.

Remarques préliminaires.

1° Techniques d'études.
2° Caractéristiques de toxicité.
3° Dégradation métabolique.

CONCLUSIONS

PREMIÈRE PARTIE

DONNÉES GÉNÉRALES

Chapitre I

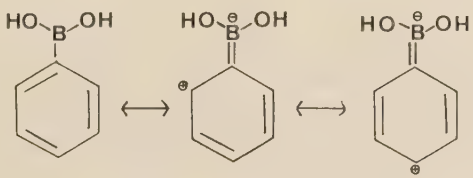
STRUCTURE DES LIAISONS B — C ET B — N

Le bore possède la structure électronique $1s^2$; $2s^2$, $2p^1$. La plupart des composés stables du bore correspondent à l'état excité $1s^2$; $2s^1$, $2p^2$, ce qui explique sa trivalence générale. Toutefois, de la présence d'une case quantique libre (2p) résulte la facilité avec laquelle le bore pourra donner des structures tétracoordonnées. Enfin, la nature des liaisons B — C et B — N doit être considérée en rapport avec le reste de la molécule qui, par sa structure (doubles liaisons, noyaux aromatiques), peut déterminer la formation d'orbitales moléculaires complexes.

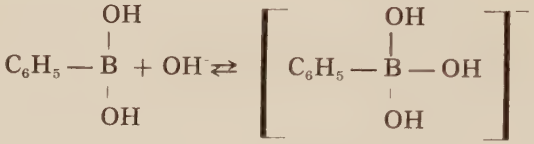
LIAISONS B — C AROMATIQUE

Toutes les liaisons B — C envisagées dans notre travail sont telles que C appartient à un noyau aromatique. C'est donc le système $\rangle$ B — φ qu'il faut considérer dans son ensemble.

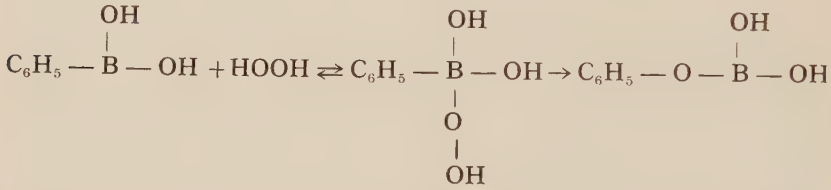
Pour l'acide phénylboronique, les mesures des constantes de dissociations et des moments dipolaires montrent une résonance certaine (quoique faible) avec le noyau aromatique [I-5, 6, 9, 13, 33, 37, 38].



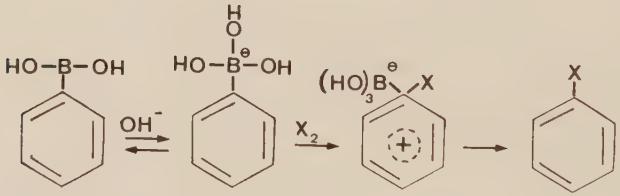
Considéré au sens de LEWIS, l'acide phénylboronique en solution aqueuse implique la présence d'un bore tétravalent [I-23, 24, 25, 32].



Ce bore tétravalent apparaît fréquemment comme intermédiaire dans un grand nombre de réactions chimiques au départ de l'acide phénylboronique. Ainsi, l'action de l'eau oxygénée [I-17, 20, 21, 22].



De même l'action du brome ou de l'iode [I — 15, 16, 18, 19].



Dans les composés hétérocycliques du type B — φ, il est évident que les phénomènes de résonance signalés précédemment pourront être influencés par la nature du reste de la molécule.

LIAISONS B — N

Les caractères isoélectroniques des liaisons B — N et C — C, bien que frappants, ne doivent pas prêter à des comparaisons trop poussées tant sur le plan des propriétés physiques que sur le plan des propriétés chimiques.

Elément	Nombre d'électrons périphériques	Rayon de la simple liaison covalente	Electronégativité
Bore	3	0,88	2,0
Carbone	4	0,77	2,5
Azote	5	0,70	3,0

[D'après Niedenzu et Dawson : I-28].

L'inégalité des électronégativités du bore et du carbone entraîne une tendance à la polarisation de la liaison; le fait que le bore possède une case 2p libre et l'azote un doublet 2p libre permet d'envisager la formation d'une liaison donneur-accepteur.

Ces deux possibilités peuvent apparaître séparément ou simultanément ce qui permet donc d'envisager au total trois catégories différentes de liaison B — N :

1° Liaison covalente seule : $\rangle B - N \langle$ **(I)**

2° liaison de coordinence seule : $\rangle B \leftarrow N \langle$ **(II)**

3° Liaison covalente + liaison de coordinence : $\rangle B \underline{\leftarrow} N \langle$ **(III)**

Ce ne sont bien sûr que des formules limites.

C'est ainsi que la structure (I) utilisée pour décrire la formule des aminoboranes ne doit pas faire oublier que la liaison supplémentaire de coordinence reste toujours possible; ceci est confirmé par le fait que les aminoboranes présentent certaines analogies de leurs constantes physiques avec celles des alcènes [I-35].

De même Goubeau et Becher [I-11, 12] ont mis en évidence la quasi-planéité des aminoboranes, ce qui implique l'existence d'un fort caractère de double liaison; ceci est également confirmé par les spectres I.R. et R.M.N. [I-2, 3, 4, 11, 12, 26, 36].

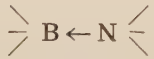
Aussi Wiberg propose-t-il les deux formules de résonance :

$$\underset{(I)}{\rangle B - N \langle} \qquad \underset{(I')}{\rangle \overset{-}{B} = \overset{+}{N} \langle} \qquad \underset{(I'')}{\rangle B \leftarrow N \langle}$$

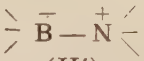
La formule (I') implique apparemment un fort moment dipolaire, non observé dans la pratique [I-10, 14], ceci pouvant s'expliquer par l'électronégativité plus grande de l'azote; c'est

donc la formule (I″) que l'on retient conventionnellement, sans indication de charges pour représenter la liaison du point de vue électronique, mais en fait c'est la formule (I′) que l'on retient pour la représentation chimique, la participation du doublet de l'azote étant sous entendue.

La formule (II) est celle utilisée pour décrire les amine-boranes. Elle implique un transfert de charges de l'azote vers le bore; aussi Sidgwick [I-30] propose-t-il la formule polarisée (II′) :

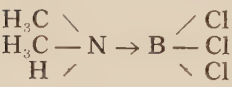


(II)



(II′)

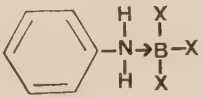
(II) et (II′) sont elles aussi deux structures limites. Brown et Osthoff [I-8] ont proposé pour certains amine-boranes la formation de complexes ioniques. Ainsi pour



ils sont conduits à la formule

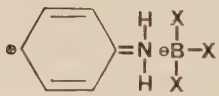
Enfin, des phénomènes de conjugaison peuvent prendre naissance, notamment si l'azote provient d'une amine aromatique; il y a alors formation de complexe II. Ceci a été confirmé par spectre I.R. et U.V.

Ainsi, pour



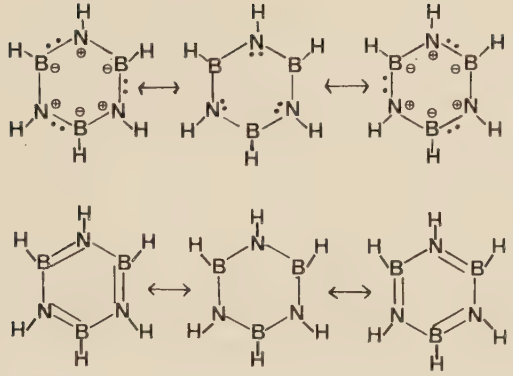
on s'attend à la résonance

avec



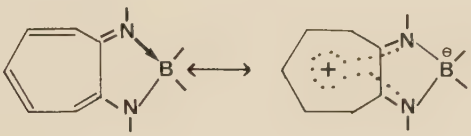
La dernière structure (III) laisse prévoir ce caractère de liaison multiple déjà mis en évidence pour la structure (I) (formule I″).

On a bien sûr pensé à d'éventuels systèmes conjugués pouvant renforcer ce caractère de double liaison. Ces hypothèses se sont trouvées confirmées dans les analogies existant entre le Benzène et la Borazine de formule $B_3N_3H_6$, soit $(— BH — NH —)_3$ [I-28].



Des types de résonance plus complexes peuvent être envisagées dès lors que l'on considère un système NBN, surtout s'il y a des possibilités de conjugaisons supplémentaires avec le reste de la molécule.

Ainsi on a décrit des bora 2 diaza 1-3 azulènes dans lesquels on a la résonance :



De même, dans les structures que nous avons étudiées, nous avons de multiples possibilités de résonance, d'une part avec une double liaison éthylénique, d'autre part avec un noyau aromatique.

Actuellement le nombre des composés de type hétéro-aromatique ne cesse de croître.

On peut juger ainsi de la grande diversité des structures envisageables même dans le cas de molécules relativement simples. Il s'en suit de grandes difficultés d'une part à rattacher une molécule à un type particulier de noyau, d'autre part de donner une formule chimique descriptive en bon accord avec le modèle électronique, tout ceci ayant pour conséquence une nomenclature imprécise et parfois conventionnellement arbitraire.

REFERENCES DU CHAPITRE I

[I- 1] Barfield (P. A.), Lappert (M. F.), Lee (J.). — *Proc. chem. Soc.* London **1961**, 421.
[I- 2] Becher (H. J.). — *Z. anorg. allg. Chem.* (1957), **289**, 262.
[I- 3] Becher (H. J.). — *Spectrochim. Acta.* (1963), **19**, 575.
[I- 4] Becher (H. J.). — *Advances in chemistry.* (1964), **42**, 71.
[I- 5] Bettman (B.), Branch (G. E. K.), Yabroff (D. L.). — *J. Am. chem. Soc.* (1934), **56**, 1865.
[I- 6] Branch (G. E. K.), Yabroff (D. L.), Bettman (B.). — *J. Am. chem. Soc.* (1934), **56**, 937.
[I- 7] Brey (W. S.), Fuller (M. E.), Ryschkewitsch (G. E.), Marshall (A. S.). — *Advances in chemistry.* (1964), **42**, 100.
[I- 8] Brown (C. A.), Osthoff (R. C.). — *J. Am. chem. Soc.* (1952), **74**, 2340.
[I- 9] Clear (C. G.), Branch (G. E. K.). — *J. Org. chem.* (1938), **2**, 522.
[I-10] Coates (G. E.), Livingstone (J. G.). — *J. chem. Soc.* London **1961**, 1000.
[I-11] Goubeau (J.), Becher (H. J.). — *Z. anorg. allg. Chem.* (1952), **268**, 133.
[I-12] Goubeau (J.), Rahtz (H.), Becher (H. J.). — *Z. anorg. allg. Chem.* (1954), **275**, 161.
[I-13] Habracken (C. L.). — Thèse, Leiden (1961).
[I-14] Hoffmann (R.). — *Advances in chemistry.* (1964), **42**, 78.
[I-15] Kuivila (H. G.), Easterbrook (E. K.). — *J. Am. chem. Soc.* (1951), **73**, 4629.
[I-16] Kuivila (H. G.), Hendrickson (A. R.). — *J. Am. chem. Soc.* (1952), **74**, 5068.
[I-17] Kuivila (H. G.). — *J. Am. chem. Soc.* (1954), **76**, 870.
[I-18] Kuivila (H. G.), Soboczurski (E. J.). — *J. Am. chem. Soc.* (1954), **76**, 2675.
[I-19] Kuivila (H. G.), Williams (R. M.). — *J. Am. chem. Soc.* (1954), **76**, 2679.
[I-20] Kuivila (H. G.). — *J. Am. chem. Soc.* (1955), **77**, 4014.
[I-21] Kuivila (H. G.), Williams (R. M.). — *J. Am. chem. Soc.* (1955), **77**, 4830.
[I-22] Kuivila (H. G.), Armour (A. G.). — *J. Am. chem. Soc.* (1957), **79**, 5659.
[I-23] Lorand (J. P.), Edwards (J. O.). — *J. org. chem.* (1959), **24**, 769.
[I-24] McDaniel. — *J. Am. chem. Soc.* (1955), **77**, 3756.
[I-25] Mikhailov (B.), Kozminskaya (T. K.), Blokinda (A. N.), Shchegoleva (T. A.). — *Izvest. Akad. Nauk.* URSS; Otdelkkhim. Nauk. (1956), 692.
[I-26] Niedenzu (K.), Dawson (J. W.). — *J. Am. chem. Soc.* (1959), **81**, 5553.
[I-27] Niedenzu (K.), Beyer (H.), Dawson (J. W.), Jenne (H.). — *Chem. Ber.* (1963), **96**, 2653.
[I-28] Niedenzu (K.), Dawson (J. W.). — *Boron-Nitrogen Compounds;* Springer-Verlag edit. (1965).
[I-29] Ryschkewitsch (G. E.), Brey (W. S.), Saji (A.). — *J. Am. chem. Soc.* (1961), **83**, 1010.
[I-30] Sidgwick (N. V.). — *The Electronic Theory of Valence;* Clarendon Press-Oxford edit. (1927).
[I-31] Steinberg (H.), McLoskey (A. L.). — *Progress in Boron chemistry;* Vol. I. Pergamon Press edit. (1964).
[I-32] Torsell (K.). — *Arkiv. Kemi.* (1957), **10**, 541.
[I-33] Torssell (K.), Mc. Clendon (J. H.), Somers (G. F.), *Acta chem. Scand.* (1958), **12**, 1373.

[I-34] Totani (T.), Watanabe (H.), Nakagawa (T.), Ohashi (O.), Kubo (M.). — *Advances in chemistry.* (1964), **42**, 108.
[I-35] Wiberg (E.). — *Naturwissenchaften* (1948), **35**, 182.
[I-36] Wyman (G. M.), Niedenzu (K.), Dawson (J. W.). — *J. chem. Soc.* London **1962**, 4068.
[I-37] Yabroff (D. L.), Branch (G. E. K.), Almquist (H. J.). — *J. Am. chem. Soc.* (1933), **55**, 2935.
[I-38] Yabroff (D. L.), Branch (G. E. K.), Bettman (B.), *J. Am. chem. Soc.* (1934), **56**, 1850.

Chapitre II

LES DIFFÉRENTS TYPES DE COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES BORÉS ET AZOTÉS

INTRODUCTION

L'étude des composés borés et azotés apparaît aujourd'hui en plein développement. Si les molécules nouvelles auxquelles elle a donné le jour n'ont pas encore trouvé toutes leurs applications pratiques, l'apport qu'elles fournissent sur le plan théorique se révèle d'un profond intérêt pour une meilleure connaissance de la chimie des deux éléments B et N. Nous en voulons pour preuve l'immense diversité des composés décrits jusqu'ici dans la littérature.

Dans l'introduction de leur livre « Boron - Nitrogen Compounds » [I-39], Niedenzu et Dawson rappellent les principales dates qui ont marqué la moisson croissante des recherches dans ce domaine : ils indiquent les premières mentions de composés borés et azotés comme remontant à plus de 150 ans, mais ce sont dans les travaux de Stock et coll. qu'apparaît l'acte de naissance de cette chimie si particulière; rappelons que c'est en 1926 que Stock et Pohland réalisent la synthèse de la Borazine. Niedenzu et Dawson citent ensuite les travaux fondamentaux de Wiberg et Schlesinger (1935), ceux de Dewar et coll. sur les composés hétéro-aromatiques borés (1956).

Dans le domaine de recherche qui a été le nôtre, mentionnons la synthèse de 2-borapurines par Dewar et coll. en 1959 [II-10], celle de 8-borapurines par Zimmer, Sill et Andrews en 1960 [II-32].

Il nous est apparu utile d'établir un essai de classification des composés hétérocycliques à la fois borés et azotés afin de mieux situer notre travail personnel dans l'ensemble des acquisitions déjà obtenues dans ce domaine.

A la lumière de cette classification, nous terminerons ce chapitre en évoquant les problèmes de nomenclature posés par ces molécules nouvelles.

Nous avons vu (chapitre I) que la liaison bore-azote pouvait se révéler sous trois formes limites, impliquant trois classes de composés :

1° Composés dans lesquels le bore est lié à l'azote par une liaison donneur-accepteur :

2° Composés dans lesquels le bore est lié à l'azote par une liaison de covalence normale, à laquelle se superpose à un degré variable la liaison de coordination, ce qui implique un caractère partiel de double liaison :

3° Composés dans lesquels le caractère de double liaison se trouve renforcé par des possibilités de conjugaison, conduisant ainsi à des systèmes de type hétéro-aromatiques.

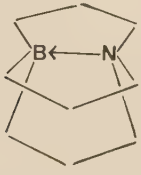
Nous allons étudier successivement ces trois classes de composés en donnant pour chacune d'entre elles les modèles moléculaires les plus représentatifs.

1°) COMPOSES A LIAISON BN DONNEUR-ACCEPTEUR

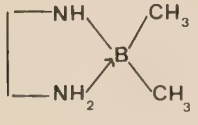
On peut distinguer entre les composés à liaison BN intramoléculaire et à liaison BN intermoléculaire.

A) COMPOSES A LIAISON B — N INTRAMOLECULAIRE

a) **Azabora-alcanes :**



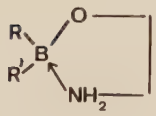
[II-35]

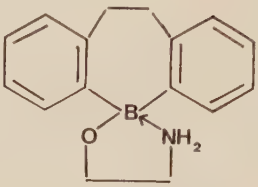


[II-14]

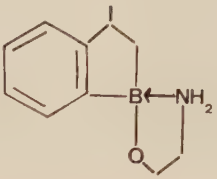
b) **Esters formés avec les alcanolamines :**

* (*b-1*) *monoethanolamines :*



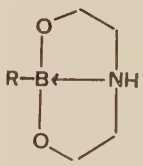


[II-29]



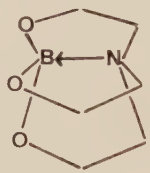
[II-23]

* (*b-2*) *diethanolamines :*



[II-27, 29, 36, 52]

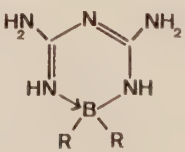
* (*b-3*) *triethanolamines :*



[II-3]

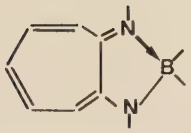
Citons encore dans ce domaine les travaux de Le Reste et Sparfel [II-28].

c) **Composés à résonance complexe.**

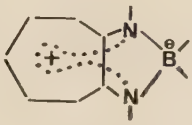
Citons  dans lequel le bore se comporte en fait comme $B^{(-)}$ tétravalent.

[11-34]

de même



dont on a vu au chapitre I les possibilités de résonance avec pour forme limite :



[II-20]

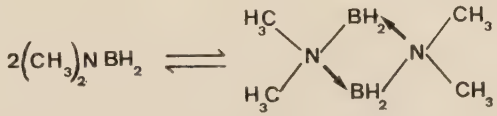
B) COMPOSES A LIAISON B — N INTERMOLECULAIRE

On distingue le cas où la liaison B N se forme entre molécules identiques de celui où elle se forme entre molécules différentes.

a) **Liaison entre molécules identiques :**

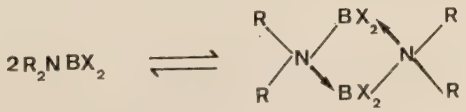
Apparaissent fréquemment dans les formes dimères des molécules, en général en équilibre avec les formes monomères; on les rencontre principalement dans :

* (*a-1*) *les alkylaminoboranes :*



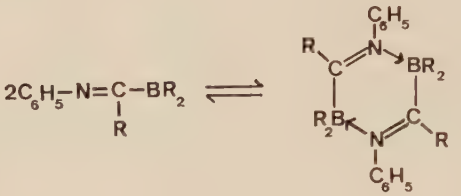
[II-56]

* (*a-2*) *dérivés halogénés des alkylaminoboranes :*



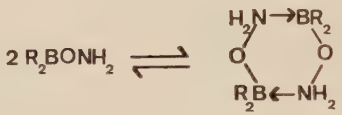
[II-54]

* *(a-3) dérivés de condensation d'alkylboranes avec le phényl-isonitrile.*

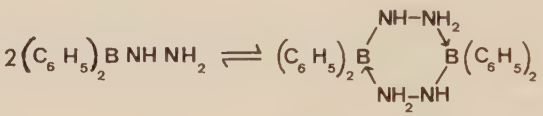


[II-19]

* *(a-4) dérivés de condensation d'alkylboranes avec l'hydroxyl-amine.*



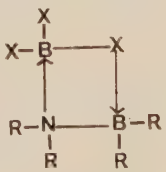
* *(a-5) dimérisation de l'hydrazinodiphénylborane.*



[II-42]

b) **Liaisons entre molécules différentes :**

Citons le cas de BX_3 (X = Cl ou F) qui s'associe aux amino-boranes en donnant des composés instables pour lesquels on a proposé la formule cyclique suivante :



[II-39]

2°) COMPOSES A LIAISON BN COVALENTE

Nous avons vu précédemment que la liaison B — N se trouve plus ou moins renforcée par la liaison donneur-accepteur B → N qui introduit ainsi un caractère partiel de double liaison.

La distinction est parfois difficile à établir entre ces composés et les composés dits « hétéroaromatiques ». Nous regrouperons sous ce dernier vocable, pris au sens strict, les molécules qui par leur structure électronique apparaissent comme des isoconjugués de molécules aromatiques vraies. Nous considérons comme une sous-classe de transition entre ces deux dernières classes l'ensemble des systèmes isoconjugués électroniques de molécules pseudo-aromatiques.

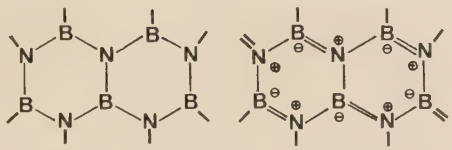
A) HETEROCYCLES NON CARBONES

a) **Nitrure de Bore.**

Faisons une place à part au nitrure de bore dont on peut dire qu'il représente par rapport à la borazine ce que le graphite est par rapport au benzène.

Le nitrure de bore possède une structure hexagonale dont la longueur de maille diffère nettement de la longueur d'une simple liaison covalente B N.

Si la plupart de ses propriétés physiques, électroniques notamment, semblent bien expliquées par une structure du type (I), la structure (II) doit être considérée comme une autre formule limite possible.

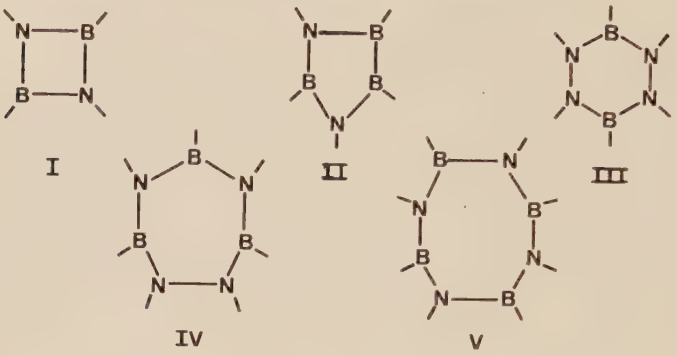


(I) (II)

L'interprétation des spectres de R.M.N. du nitrure de bore conduit à admettre 55 % de contribution de la forme (I) et 45 % de la forme (II). [II-44]

b) **Autres composés.**

Actuellement, on connaît des dérivés des types suivants :



— Les composés du type (I) apparaissent comme des isoconjugués du butadiène.

— Les composés du type (II), très sensibles à l'hydrolyse sont stables à la chaleur, ce qui s'interprète par une résonance avec la forme limite :

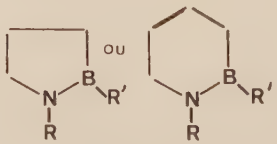
[II-39]

— Les composés du type (III) démontrent également des liaisons B N d'ordre supérieur à 1; il en est de même pour les composés du type (IV) et (V).

B) HETEROCYCLES CARBONES HOMOLOGUES D'HYDROCARCARBURES SATURES

a) **Azaboracycloalcanes :**

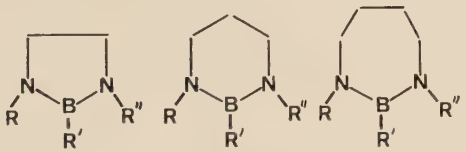
Citons les composés du type :



[II-53]

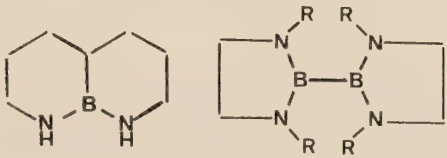
Il faut remarquer que les composés les plus simples (R = R′ = — H) ne sont pas connus; cette constatation est valable pour les composés qui vont suivre.

b) **Diazaboracycloalcanes :**



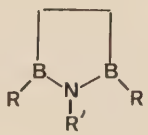
[II-41] [II-37] [II-38]

Signalons également :



[II-38] [II-4]

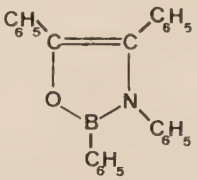
c) **Azadiboracycloalcanes :**



C) HETEROCYCLES INSATURES

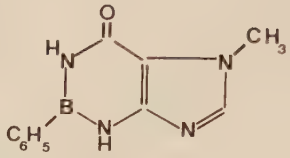
a) **Contenant une double liaison aliphatique :**

Avec



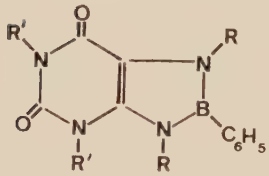
nous trouvons un système dans lequel une liaison B-N se conjugue avec une double liaison C = C [II-31].

Il en est de même dans la molécule suivante qui est une 2 borapurine.



[II-10]

ZIMMER et ses collaborateurs s'ont à l'origine de la synthèse de purines borées en 8 diversement substituées sur les atomes d'azote :

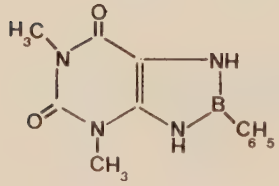


avec

R = — H ou — CH_3
R′ = — CH_3, — C_2H_5 ou n — C_4H_9

[II-57, 58]

Pour notre part, nous avons poursuivi dans la voie ouverte par ZIMMER en réalisant la synthèse de dérivés de substitution sur le noyau aromatique fixé à l'atome de bore de la molécule suivante :



nous avons ainsi introduit les substituants ci-dessous :

— CH_3 (o., m., p., o. o.′)
— OCH_3 (o., m., p.)

[II-5]

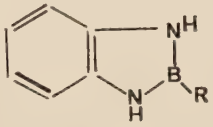
Dans tous ces dérivés on a pu noter par l'étude de leurs spectres U.V. l'existence de phénomènes de conjugaison entre les doubles liaisons CC et les liaisons BN.

b) **Composés isoconjugués électroniques de systèmes pseudo aromatiques.**

Signalons

* (b-1)

* (b-2) Benzodiazaborolidines

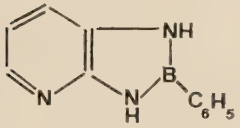
de structure générale 

où R peut être un

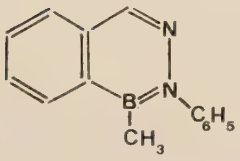
radical méthyle, éthyle, isopropyle, phényle, benzyle et où l'un des groupements NH peut être remplacé par un oxygène ou un soufre [II-2, 8, 17, 18, 21, 48, 49, 51].

Toutes ces molécules étant isoconjuguées d'une même molécule pseudoaromatique, nous ne les classons pas dans la catégorie des composés hétéro-aromatiques. Leur instabilité relative eu égard de ces derniers est une justification de notre classification.

Citons encore :



préparé par Fenzl et Pailer. [II-43]



isoconjugué de l'isoquinoléine [II-44]

3°) COMPOSES HETERO-AROMATIQUES

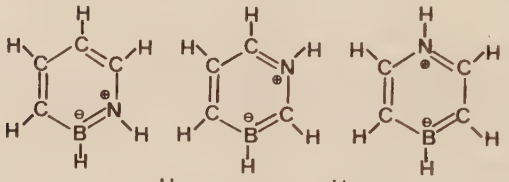
On considère comme hétéro-aromatique tout système monocyclique satisfaisant à la règle de Hückel, à savoir :
— tel que le nombre total d'électrons du système cyclique soit égal à 4 n + 2 où n est un entier positif non nul.

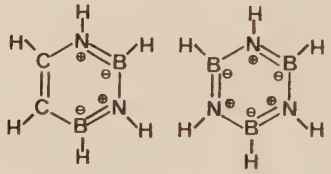
— tel que chaque atome du cycle ait une orbitale p susceptible de prendre part à la conjugaison.

Nous avons vu que B et C d'une part, N^+ et C d'autre part sont isoélectroniques. Donc, si dans un système aromatique, pour un C remplacé par un B^-, un autre carbone est remplacé par un N^+, nous aurons un système neutre isoélectronique du précédent et isoconjugué. Nous pourrons le considérer comme un composé hétéro-aromatique.

Ainsi

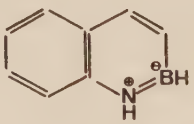
(I) (II) (III)





(IV) (V)

sont isoconjugués du benzène.



(VI)

est isoconjugué du naphtalène.

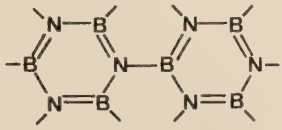
Notons déjà qu'ici aussi les structures les plus simples ne sont pas connues; de plus, si la stabilité de ces molécules fait exception vis-à-vis des autres composés borés et azotés, elle est loin d'être comparable à celle des homologues aromatiques dont elles sont les isoconjuguées.

a) **Composés isoconjugués du benzène.**

Les composés de type (II) et (IV) ne sont pas connus; par contre on connaît des dérivés de (I) [II-1] et (III).

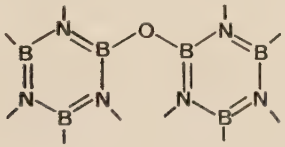
La borazine (V) est le plus anciennement connu puisque sa synthèse remonte à 1926; depuis, un grand nombre de dérivés de substitutions sur les atomes de bore ou d'azote ont été préparés.

On connaît des isoconjugués du diphényle

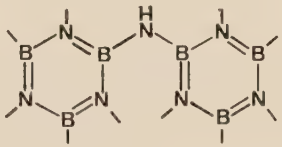


[II-47]

de l'oxyde de phényle ou de la diphénylamine.

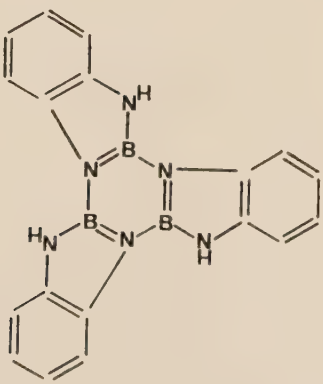


[II-15]



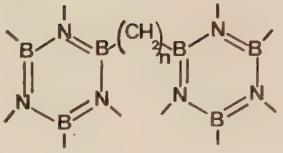
[II-24]

Signalons des dérivés polycycliques de la borazine de structure :



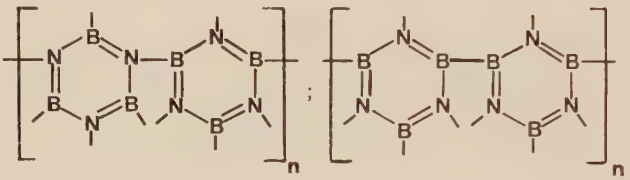
[II-2]

Citons encore :

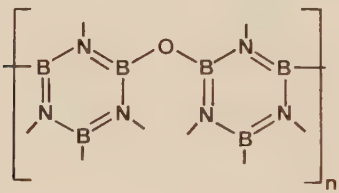


[II-16]

ainsi que des polymères du type :

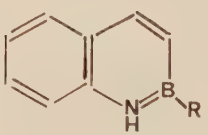


[II-50] [II-22]



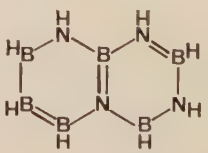
b) **Composés isoconjugués du naphtalène.**

DEWAR *et al.* ont synthétisé des dérivés du type



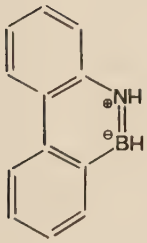
[II-9, 11]

MAMANSTOV et MARGRAVE ont mis en évidence

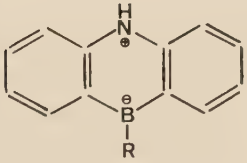


dans les produits de décomposition de la borazine [II-33]; on a même décrit un isoconjugué de l'oxyde de naphtyle.

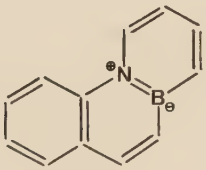
c) **Composés isoconjugués de l'anthracène ou du phénanthrène.**



[II-7]



[II-32]



[II-45]

Nous arrêtons là notre énumération, mais il faut savoir que des dérivés plus condensés sont d'ores et déjà connus en très grand nombre.

NOMENCLATURE

La nomenclature des composés borés doit sa complexité à la variété et à l'originalité des liaisons dans lesquelles le bore se trouve impliqué.

Devant la multiplication des nouvelles molécules borées, la Société de Chimie Américaine a du créer un sous-comité spécialement chargé de leur nomenclature. Des règles précises ont vu le jour depuis 1950 [II-n_1, -n_2, -n_3]; elles sont en général adoptées dans la littérature, en l'absence d'une nomenclature internationale définitive. Nous en rappelons brièvement les règles principales :

— Dans la nomenclature de remplacement, la présence de bore est indiquée par bor-

— Les composés formés de bore et d'hydrogène sont les boranes : BH_3 est le borane, B_2H_6 le diborane, etc.

— Les composés dans lesquels le bore intervient sous forme d'anions sont des borates : ainsi $Na^+[(C_6H_5)_4B]$ est appelé tétraphénylborate de sodium, bien que par sa synthèse et ses propriétés chimiques il soit à rapprocher des boranes.

— Les composés dans lesquels le bore intervient sous forme de cation sont des sels de boronium.

$C_6H_5B(OH)_2$ était jadis appelé acide phénylborique en raison de sa filiation avec l'acide borique.

Considéré comme un dérivé d'oxydation d'un borane substitué, on lui a également donné le nom d'acide phénylboronique [II-n_4, -n_7] ou d'acide benzèneboronique. Tous ces vocables se rencontrent dans la littérature. à côté de la désignation dihydroxyphénylborane qui, si elle semble la plus claire, est nettement moins représentative sur le plan des propriétés chimiques.

Le vocable général d'acides arylboroniques est celui que nous avons adopté par la suite, les produits d'estérification par l'alcool butylique étant les arylboronates de butyle.

Pour les composés présentant des liaisons bore-azote, c'est la nature de cette liaison qui fixera la terminologie :

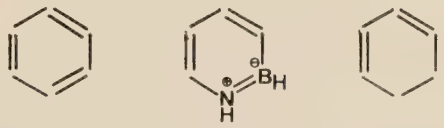
— en série acyclique, on distinguera les amino-boranes présentant une liaison BN covalente des amineboranes présentant une liaison BN dative; cette liaison dative étant signalée par (N-B) séparant la désignation de l'amine de celle du borane.

— en série cyclique, les règles de l'U.I.C.P.A. (II-n_6) s'appliqueront dans le cas où la liaison BN est purement covalente.

— Lorsqu'une liaison dative participe à la constitution du cycle, la terminologie est plus imprécise du fait des différentes structures de résonance possible; il en est ainsi pour les diazaborazulènes, antérieurement mentionnés.

— La nomenclature des composés définis précédemment comme hétéro-aromatiques pose un problème particulier :

Si dans un cycle benzénique, nous remplaçons un des carbones par un ion N^+ et un autre carbone par un ion B^-, nous obtenons un édifice dont la configuration électronique se prête aux mêmes phénomènes de conjugaison que le benzène lui-même; cet édifice est dit isoconjugué du benzène.



I II III

Pour décrire (II), nous ne pouvons utiliser la nomenclature de remplacement (aza, bora) puisqu'en fait les groupes méthines — CH = se trouvent remplacés, non par un atome d'azote ou de bore, mais par un ion $-\overset{+}{\underset{H}{N}}=$ et un ion $-\overset{-}{\underset{H}{B}}=$.

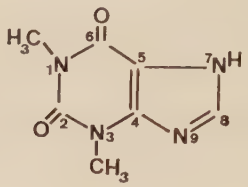
Ainsi (II) dérive non pas du benzène, mais du dihydrobenzène (III) et l'on devrait appeler (II) borazadihydrobenzène ou borazacyclohexadiène.

Cette dénomination ne contente guère le chimiste car elle ne traduit plus le caractère aromatique de la molécule; aussi DEWAR et DIETZ [II-n$_7$] ont-ils proposé d'ajouter le préfixe aro- pour indiquer la conservation de l'aromaticité, ce qui sous-entend la conservation de l'iso-électronicité du système; on parle ainsi pour (II) de borazarobenzène, ou par contraction de borazarène.

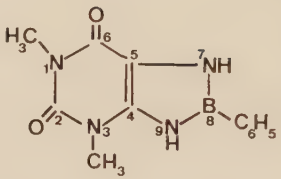
L'importance particulière de certaines structures fondamentales leur a fait attribuer des noms triviaux; c'est ainsi que l'on parle de borazine pour désigner le triboratriazarène symétrique.

La complexité et la longueur de la nomenclature rationnelle nous ont amené à adopter le vocable d'arylborahydrothéophyllines pour les molécules que nous avons étudiées.

En effet, la théophylline est la diméthyl -1, 3 xanthine

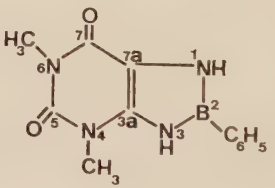


La structure suivante



peut être considérée comme dérivant de la théophylline par remplacement du $=CH-$ par $=B-C_6H_5$ et du $-N=$ par $-NH-$, d'où la justification de l'appellation phénylbora-8 hydro-9 théophylline.

En nomenclature rationnelle, on pourra parler de dioxo-5,7



diméthyl-4,6 tétrahydro-4,5 6,7 pyrimido [d] phénylbora-2 $\Delta 4$ imidazoline.

ZIMMER [II-58] utilise la dénomination suivante : diméthyl-4,6 dioxo-5,7 hexahydro-2,3,4,5,6,7 phényl 2 1H diazaborolo-1,3,2 [4,5-d] pyrimidine.

REFERENCES DU CHAPITRE II

[II- 1] AFTANDILIAN (V. D.), MILLER (H. C.), MUETTERTIES (E. L.). — *J. Am. chem. Soc.* (1961), **83**, 2471.

[II- 2] BEYER (H.), NIEDENZU (K.), DAWSON (J. W.). — *J. Org. chemistry.* (1962), **27**, 4701.

[II- 3] BROWN (H. C.), FLETCHER (E. A.). — *J. Am. chem. Soc.* (1951), **73**, 2808.

[II- 4] BROWN (M. P.), DANN (A. E.), HUNT (D. W.), SILVER (H. B.). — *J. chem. Soc.* London (**1962**), 4648.

[II- 5] CAUJOLLE (R.), DANG (Q. Q.). — *C. R. Acad. Sci.* (1970), **271 c**, 754.

[II- 6] CHISSICK (S. S.), DEWAR (M. J. S.), MAITLIS (P. M.). — *Tetrahedron Letters* (1960), **23**, 8.

[II- 7] DEWAR (M. J. S.), KUBBA (V. P.), PETTIT (R.), *J. chem. Soc.* London (**1958**), 3073.

[II- 8] DEWAR (M. J. S.), KUBBA (V. P.), PETTIT (R.), *J. chem. Soc.* London (**1958**), 3076.

[II- 9] DEWAR (M. J. S.), DIETZ (R.). — *J. chem. Soc.* London (**1959**), 2728.

[II-10] DEWAR (M. J. S.), MAITLIS (P. M.), CHISSICK (S. S.), *J. Am. chem. Soc.* (1959), **81**, 6329.

[II-11] DEWAR (M. J. S.), DIETZ (R.), KUBBA (V. P.), LEFLEY (A. R.). — *J. Am. chem. Soc.* (1961), **83**, 1754.

[II-12] DEWAR (M. J. S.), DOUGHERTY (R. C.). — *J. Am. chem. Soc.* (1962), **84**, 2648.

[II-13] DOUGLASS (J. E.). — *J. Am. chem. Soc.* (1962), **84**, 121.

[II-14] GOUBEAU (J.), ZAPPEL (A.). — *Z. anorg. allg. Chem.* (1955), **279**, 38.

[II-15] GUTTMANN (V.), MELLER (A.), SCHLEGEL (R.). — *Monatsh Chem.* (1964), **95**, 314.

[II-16] HARRISS (J. J.). — Ph. D. Thesis; university of Florida (1958).

[II-17] HAWKINS (R. T.), SNYDER (H. R.). — *J. Am. chem. Soc.* (1960), **80**, 3863.

[II-18] HAWTHORNE (M. F.). — *J. Am. chem. Soc.* (1960), **82**, 748.

[II-19] HESSE (G.), WITTE (H.). — *Angew. Chem.* (1963), **75**, 791.

[II-20] HOLMQUIST (H. E.), BENSON (R. E.). — *J. Am. chem. Soc.* (1962), **84**, 4720.

[II-21] HOHNSTEDT (L. F.), PELLICCIOTTO (A. M.). — Abstr. of Papers, 137e National meeting of the American chemical Society. Cleveland (1960).

[II-22] KORSHAK (V. V.), SOLOMATINA (A. I.), BEKASOVA (N. I.), ZAMYATINA (V. A.). — *Bull. Acad. Sci URSS. Sci. chem.* (1963), 1705.

[II-23] KÖSTER (R.), GRIM (W.). — Résultats non publiés.

[II-24] LAPPERT (M. F.), MAJUMDAR (M. K.). — *Proc. chem. Soc.* London (**1961**), 425.

[II-25] LAPPERT (M. F.). — Boron-Carbon Compounds, in « the chemistry of Boron and its compounds » Mutterties-John Wiley & Sans Edit (1967).

[II-26] LAUBENGAYER (A. W.), MOEWS (P. C.), PORTER (R. F.) — *J. Am. chem. Soc.* (1961), **83**, 1337.

[II-27] LAWESSON (S. O.). — *Arkiv Kemi* (1957), **10**, 171.

[II-28] LE RESTE (S.), SPARFEL (L.). — *C. R. Ac. Sci.* (1966), **263 n° 5**, 442.

[II-29] LETSINGER (R. L.), SKOOG (I. H.). — *J. Am. chem. Soc.* (1955), **77**, 2491.

[II-30] LETSINGER (R. L.), SKOOG (I. H.), REMES (N.). — *J. Am. chem. Soc.* (1955), **77**, 5176.

[II-31] LETSINGER (R. L.), HAMILTON (S. B.). — *J. Org. chemistry* (1960), **25**, 592.

[II-32] MAITLIS (P. M.). — *J. chem. Soc.*, **1961**, 425.

[II-33] MAMANSTOV (G.), MARGRAVE (J. L.). — *J. Inorg. Nucl. chem.* (1961), **20**, 348.

[II-34] MILKS (J. E.), KENNERLY (G. W.), POLEVY (J. H.). — *J. Am. chem. Soc.* (1962), **84**, 2529.

[II-35] Morris (J. H.), Greenwood (N. N.). — Résultats non publiés.
[II-36] Musgrave (O. C.), Park (T. O.). — *Chem. Ind.* (1955), 1552.
[II-37] Niedenzu (K.), Beyer (H.), Dawson (J. W.). — *Inorg. chem.* (1962), **1**, 738.
[II-38] Niedenzu (K.), Fritz (P.), Dawson (J. W.). — *Inorg. chem.* (1964), **3**, 1077.
[II-39] Niedenzu (K.), Dawson (J. W.). — Boron-Nitrogen Compounds - Springer Verlag edit. (1965).
[II-40] Nöth (H.), Beyer (H.), Vetter (H. J.). — *Chem. Ber.* (1964), **97**, 110.
[II-41] Nöth (H.). — *Z. Naturforschung* (1961), **16**, 470.
[II-42] Nöth (H.), Regnet (W.). — *Advances in chemistry* (1964), **42**, 166.
[II-43] Pailer (M.), Fenzl (W.). — *Monatsh Chem.* (1961), **92**, 1296.
[II-44] Silver (A. H.), Bray (P. J.). — *J. chem. physics* (1960), **32**, 288.
[II-45] Soloway (A. H.). — *J. Am. chem. Soc.* (1960), **82**, 2442.
[II-46] Steinberg (H.), McClosey (A. L.). — *Progress in Boron chemistry*. Vol. I. Pergamon Press edit. (1964).
[II-47] Stock (A.), Pohland (E.). — *Ber Dtsch. ch. Ges.* (1926), **59**, 2215.
[II-48] Sugihara (J. M.), Bowman (C. M.). — *J. Am. chem. Soc.* (1958), **80**, 2443.
[II-49] Ulmschneider (D.), Goubeau (J.). — *Chem. Ber.* (1957), **90**, 2733.
[II-50] Wagner (R. I.), Bradford (J. L.). — *Inorg. chem.* (1962), **1**, 99.
[II-51] Van Temelen (E. E.), Brieger (G.), Untch (K. G.). — *Tetrahedron Letters* (1960), **8**, 14.
[II-52] Weidmann (H.), Zimmermann (H.). — *Liebigs Ann. chem.* (1958), **619**, 28.
[II-53] Whitte (D. G.). — *J. Am. chem. Soc.* (1963), **85**, 3634.
[II-54] Wiberg (E.), Schuster (Z.). — *Anorg. allgem. Chem.* (1933), **213**, 89.
[II-55] Wiberg (E.). — *Naturwissenchaften* (1948), **35**, 182.
[II-56] Wiberg (E.), Bolz (A.), Buchheit (P. Z.). — *Anorg. allgem. Chem.* (1948), **253**, 285.
[II-57] Zimmer (H.), Sill (A. D.), Andrews (E. R.). — *Naturwissenchaften* (1960), **47**, 378.
[II-58] Zimmer (H.), Sill (A. D.). — *Arneim. Forsch.* (1967), **5**, 607.

REFERENCES RELATIVES A LA NOMENCLATURE

[II-n_1] *Chem. Engng News.* (1954), **32**, 1441.
[II-n_2] *Chem. Engng News.* (1956), **34**, 560.
[II-n_3] *Inorg. chem.* (1968), **7** (10), 1945.
[II-n_4] *Composés organométalliques* par COATES (G. E.). — (1960), *Dunod édit.* Paris.
[II-n_5] *Nouveau traité de chimie minérale* par PASCAL (P.). — (1961), **6**, Masson édit., Paris.
[II-n_6] *Règles de Nomenclature pour la chimie organique* (1968), édité par la Société chimique de France.
[II-n_7] *Sur la Nomenclature des composés borés hétéroaromatiques.* DEWAR (M. J. S.), DIETZ (R.). — *J. chem. Soc.* London, **1959**, 2728.

CHAPITRE III

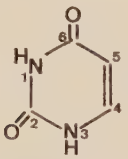
LE DIAMINO-5,6 DIMETHYL-1,3 URACILE (D.A.D.M.U.) : NOMENCLATURE - PREPARATION PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ETUDE PHARMACO-DYNAMIQUE

1° NOMENCLATURE

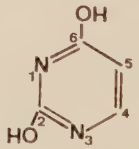
La nomenclature des dérivés de l'uracile présente une grande complexité, d'une part en raison d'usages anciennement acquis et adoptés dans la littérature (BELSTEIN notamment), d'autre part en raison de nombreuses tautoméries.

Aussi donnerons-nous pour le D.A.D.M.U. et ses antécédents de synthèse, les dénominations par référence à l'uracile dans le système de Fischer (suivie par le Belstein) ou par référence à la pyrimidine (suivant les règles de l'U.I.C.P.A.).

Dans le système de Fischer, l'uracile est numéroté de la façon suivante :

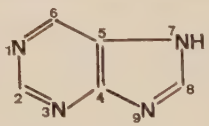


Uracile (forme dioxo) (I_A)



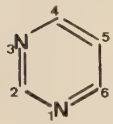
Uracile (forme dihydroxy) (I'_A)

Remarquons que l'U.I.C.P.A. suit cette même numérotation pour la purine, par exception au numérotage systématique :



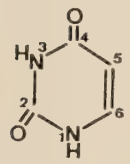
(II)

Par contre, la numérotation adoptée par l'U.I.C.P.A. pour la pyrimidine est la suivante :



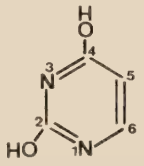
(III_B), conformément au numérotage systématique.

L'uracile sera donc, par référence à la pyrimidine :



(IV_B)

ou

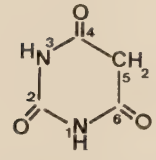


(IV'_B)

Uracile (forme dioxo) ou dioxo-2,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidine.

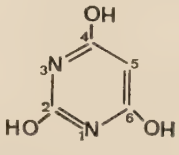
Uracile (forme dihydroxy) ou dihydroxy-2,4 pyrimidine.

Remarquons au passage que la trihydroxy-2,4,6 pyrimidine n'est autre que la forme trihydroxy de l'acide barbiturique.



(V_B)

ou

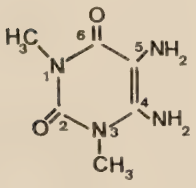


(V'_B)

Acide barbiturique ou trioxo-2,4,6 perhydropyrimidine.

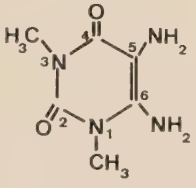
Acide barbiturique (forme trihydroxy), ou trihydroxy-2,4,6 pyrimidine.

Par référence à l'uracile, et suivant la numérotation de Fischer, ou par référence à la pyrimidine suivant la numérotation de l'U.I.C.P.A., le D.A.D.M.U. répondra aux appellations suivantes :



(VI_A)

ou

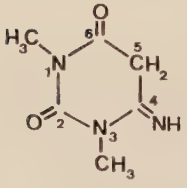


(VI_B)

Diamino-4,5 diméthyl-1,3 uracile.

Dioxo-2,4 diméthyl-1-3 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidine.

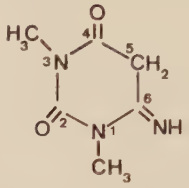
Parmi les antécédents du D.A.D.M.U., nous signalerons :



(VII$_A$)

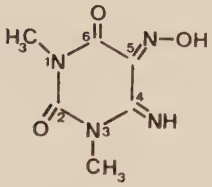
Diméthyl-1,3 imino-4 dihydro-4,5 uracile.

ou



(VII$_B$)

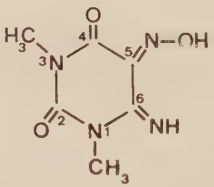
Dioxo-2,4 diméthyl-1,3 imino-6 perhydropyrimidine.



(VIII'$_A$)

Diméthyl-1,3 dihydro-4,5 imino-4 isonitroso-5 uracile.

ou



(VIII'$_B$)

Dioxo-2,4 diméthyl-1,3 imino 6 isonitroso-5 perhydropyrimidine.

2° PREPARATION DU D.A.D.M.U.

Ce composé a été préparé et décrit pour la première fois par TRAUBE [III-9] qui l'a utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de la théobromine, de la théophylline, ainsi que de plusieurs dérivés analogues.

La préparation du D.A.D.M.U. s'effectue en trois étapes :

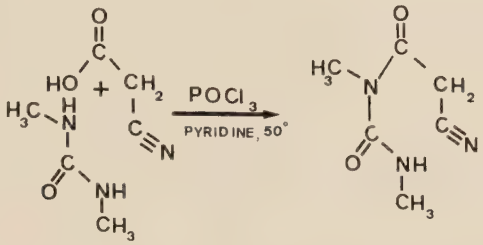
1° Condensation de l'acide cyanacétique avec la diméthylurée symétrique, ce qui conduit à la dioxo-2,4 diméthyl-1,3 imino-6 perhydropyrimidine (VII$_B$).

2° Isonitrosation de (VII$_B$) en dioxo-2,4 diméthyl-1,3 imino-6 isonitroso-5 perhydropyrimidine (VIII'$_B$).

3° Réduction de (VIII'$_B$) en D.A.D.M.U. (VI$_B$).

La première étape s'effectue en présence de $POCl_3$ dans la pyridine à 50°. L'acide cyanacétique est transformé en son chlo-

rure d'acide qui réagit sur la diméthylurée symétrique; globalement, la réaction est la suivante :



Cyanacétyldiméthylurée.

Cette cyanacétyldiméthylurée s'isomérise spontanément en dioxo-2,4 diméthyl-1,3 imino-6 perhydropyrimidine (VII_B) qui est le terme final de cette première étape.

D'autres auteurs préconisent l'action déshydratante de l'anhydride acétique afin d'obtenir la cyanacétyldiméthylurée; l'inconvénient est que par cette méthode, la cyclisation ne se produit pas spontanément et doit être réalisée par action d'une solution aqueuse de soude concentrée. Nous avons préféré utiliser la méthode de TRAUBE qui donne le meilleur rendement en (VII_B) : 77 %.

La nitrosation a été effectuée suivant TRAUBE : (VII_B) est dissous dans un becher au moyen d'une solution aqueuse froide contenant la quantité nécessaire de nitrite de sodium. On ajoute alors lentement de l'acide acétique qui libère l'acide nitreux naissant; presque instantanément, la solution se colore en rouge-violet, et la cristallisation du dérivé isonitrosé commence; elle se poursuit encore pendant vingt-quatre heures. ($VIII'_B$) apparaît sous forme de petites plaquettes rose-violet qui se sont déposées au fond du becher, tandis que la solution surnageante est pratiquement incolore. Le rendement est de 74 %.

La dernière étape consiste en la réduction de ce dérivé isonitrosé; elle peut être menée de différentes façons :

— par hydrogénation catalytique (H_2 + Ni réduit)

— par le fer en milieu ammoniacal à chaud

— par le fer en milieu aqueux chlorhydrique [III-7]

— par le sulfure d'ammonium en milieu aqueux [III-1, 8, 9].

Cette dernière méthode suivie par TRAUBE, est celle que nous avons adoptée en raison de la facilité de sa mise en œuvre et de son excellent rendement (87-92 % suivant TRAUBE).

3° PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES

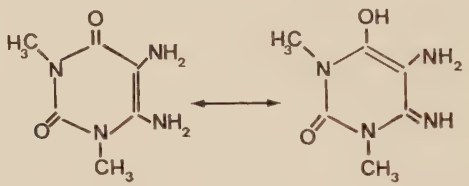
Le D.A.D.M.U. est très soluble dans l'eau; cette solution aqueuse présente une intense fluorescence verte examinée à la lumière ordinaire.

Peu soluble dans l'alcool froid, très soluble dans l'alcool chaud [III-9], il est facilement recristallisable dans ce solvant; il se présente alors sous forme de critaux jaune fondant à 209°.

TRAUBE [III-9] signale que le D.A.D.M.U. contient une molécule d'eau de cristallisation perdue facilement par dessication sous vide.

L'étude des spectres I.R. et U.V. nous a permis de supposer l'existence des deux formes tautomères suivantes :

[III-4]



(VI_B) (VI'_B)

En effet, nous avons pu isoler deux isomères l'un présentant dans l'infra-rouge un pic OH à 3 500 cm^{-1}, (VI'_B) l'autre exempt de pic OH (VI_B); ces deux composés ont un spectre identique en-dessous de 1 300 cm^{-1} et présentent quelques différences au-dessus, en plus de celle déjà signalée.

La microanalyse montre que VI_B et VI'_B répondent tous deux à la formule brute $C_6 H_{10} N_4 O_2$.

	C %	H %	N %
% calculé pour $C_6 H_{10} N_4 O_2$	42,35	5,92	32,92
Composé (VI_B)	42,52	5,90	33,0
Composé (VI'_B)	42,50	5,97	33,4

En ultraviolet, les deux tautomères présentent la même absorption ($\lambda_{max} = 280$ nm; $\varepsilon_{max} = 1{,}10.10^4$) en solution dans l'éthanol à 95°.

Dans l'éther contenant 4 % d'éthanol, les spectres sont différents immédiatement après dissolution :

pour (VI_B) : $\lambda_{max} = 259$ nm; $\varepsilon_{max} = 1{,}15.10^4$

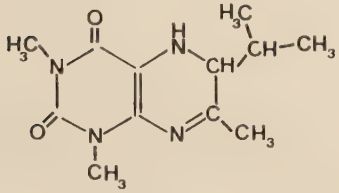
pour (VI'_B) : $\lambda_{max} = 269$ nm; $\varepsilon_{max} = 1{,}00.10^4$.

Avec le temps, le spectre de (VI_B) glisse vers celui de (VI'_B), ainsi, après 2 h, on a pour (VI_B) :
$\lambda_{max} = 265$ nm; $\varepsilon_{max} = 1{,}05.10^4$ tandis que le spectre de (VI'_B) reste stable.
La mesure du pH des solutions aqueuses de (VI_B) et (VI'_B) démontre une basicité un peu plus forte pour le premier que pour le second. Ceci s'explique par le fait que (VI_B) comporte deux fonctions amines primaires tandis que (VI'_B) n'en a qu'une, jointe à une fonction énol et une fonction imine qui ont un certain caractère acide.

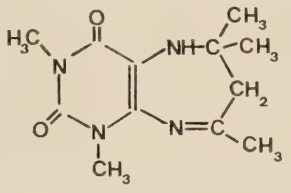
Par son caractère basique, le D.A.D.M.U. peut donner des sels; ainsi TRAUBE décrit un sulfate de D.A.D.M.U.

Nous avons constaté la formation de complexes colorés entre le D.A.D.M.U. et certains ions métalliques, notamment Fe^{3+}; cependant la réaction paraît beaucoup moins sensible que celle donnée par son antécédent (VII'_B) avec l'ion ferreux et que nous avons étudiée par ailleurs [III-2, 3].

Une autre propriété particulière du D.A.D.M.U., est la réaction de condensation qu'il donne avec l'acétone; nous supposons pour le produit obtenu une structure de type ptéridine (IX) ou plutôt uracilodiazepine (X).



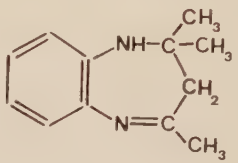
(IX)



(X)

L'étude de cette condensation est en cours; nous avons constaté que le D.A.D.M.U. donne avec l'oxyde de mésityle ou la diacétone-alcool le même produit de condensation qu'avec l'acétone; pour guider nos recherches, nous avons synthétisé les dérivés similaires au départ, non plus du D.A.D.M.U. mais de l'orthophenylène diamine.

Avec cette dernière nous obtenons un composé dont l'étude des propriétés spectrales (I.R., U.V., RMN) et chimiques conduit à admettre une structure de type benzodiazépine



[III-5, 6]

REFERENCES DU CHAPITRE III

[III-1] Carstens. — *Chem. Abstr.*, **58**, 5702 f.

[III-2] Caujolle (R.), Dang (Q. Q.). — *Toulouse Pharmaceutique* (1969), **XVI**.

[III-3] Dang (Q. Q.), Caujolle (R.). — *Toulouse Pharmaceutique* (1970), **XVII-1**, 49.

[III-4] Dang (Q. Q.), Caujolle (R.). — *Toulouse Pharmaceutique* (1970), **XVII-2**, 51.

[III-5] Dang (Q. Q.), Caujolle (R.), Dang (T. B. T.). — *C. R. Acad. Sc. Paris* (1971), **272-C**, 1518.

[III-6] Dang (Q. Q.), Caujolle (R.), Dang (T. B. T.), Corbière (M.), Vieu (Cl.). — Communication à la Société de Pharmacie de Toulouse (avril 1971).

[III-7] Hebky (J.), Kejha (J.). — *Chem. Listy.* (1954), **48**, 1709.

[III-8] Kastolansky, Mokry. — *Chem. Zvesti.* (1956), **10**, 170.

[III-9] Traube (W.). — *Ber. Deutsch. chem. ges.* (1900), **33**, 3035.

Chapitre IV

LES ESTERS n-BUTYLIQUES DES ACIDES ARYLBORONIQUES

1) PREPARATION DES ARYLBORONATES DE n-BUTYLE

De très nombreuses méthodes existent actuellement pour préparer l'acide phénylboronique; certaines d'entre elles sont plus aisément applicables à la synthèse de dérivés de substitution sur le noyau aromatique.

Citons pour mémoire :

— l'action du trichlorure de bore sur le diphénylmercure suivie d'une hydrolyse, rapportée par Michaelis et Becker dès 1880 [IV-12, 13].

— l'action des composés de Grignard sur les esters de l'acide borique; c'est la méthode de choix dont les premiers essais remontent aux travaux de Khotinsky et Melamed, en 1909 [IV-7] et qui a été améliorée par la suite, surtout grâce aux travaux de Bean et Johnson [IV-1, 8].

— l'action des composés de Grignard sur BF_3, qui dans certaines conditions, peut, par hydrolyse, conduire à des dérivés arylboroniques [IV-9, 10].

— l'hydrolyse du tétraphénylborate de sodium [IV-15].

— l'action du phényllithium sur des esters de l'acide borique [IV-3, 11].

Pour nos travaux personnels, nous avons utilisé la technique de Bean et Johnson [IV-1] pour la préparation des divers acides arylboroniques; nous avons adapté la technique de Johnson et Tompkins à la préparation des esters- n-butyliques correspondants [IV-5].

Les étapes de la synthèse de ces esters sont donc les suivantes :

1 $$Ar \rightarrow Ar-Br$$

2 $$Ar-Br+Mg \rightarrow Ar-Mg-Br$$

3 $$Ar-Mg-Br+B(OBu)_3 \rightarrow [Ar\,B(OBu)_3]^-\,(MgBr)^+$$

4 $$[ArB(OBu)_3]^-(MgBr)^+ + 3H_2O \rightarrow ArB(OH)_2 + 3BuOH + MgBrOH$$

5 $$MgBrOH + \frac{1}{2}\,H_2SO_4 \rightarrow \frac{1}{2}\,MgBr_2 + \frac{1}{2}\,MgSO_4 + H_2O$$

6 $$Ar\,B(OH)_2 + 2\,BuOH \rightarrow Ar\,B(OBu)_2 + 2\,H_2O$$

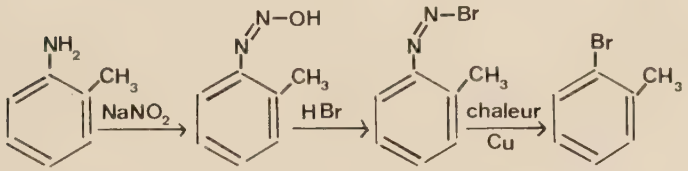
En vue de la préparation des divers composés étudiés, l'étape 1 a été réalisée de la façon suivante :

a) EN VUE DE L'ACIDE PHENYLBORONIQUE :

Nous avons utilisé le bromobenzène du commerce.

b) EN VUE DES 3 DERIVES TOLYL :

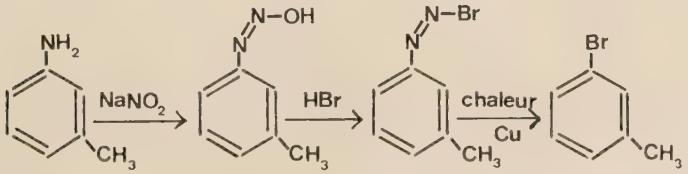
α) **orthotolyl**



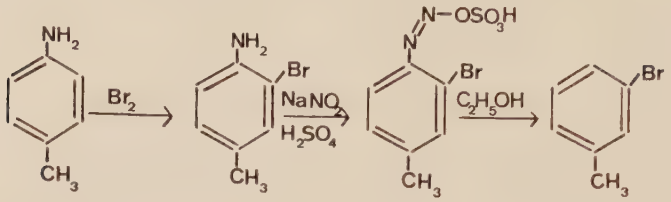
suivant la méthode de GATTERMANN [IV-2].

β) **métatolyl**

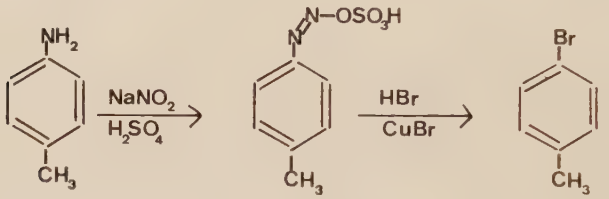
Nous avons utilisé la méthode de GATTERMANN appliquée à la métatoluidine :



ou encore la bromation de la paratoluidine :



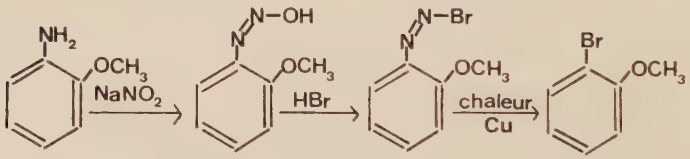
γ) **paratolyl**



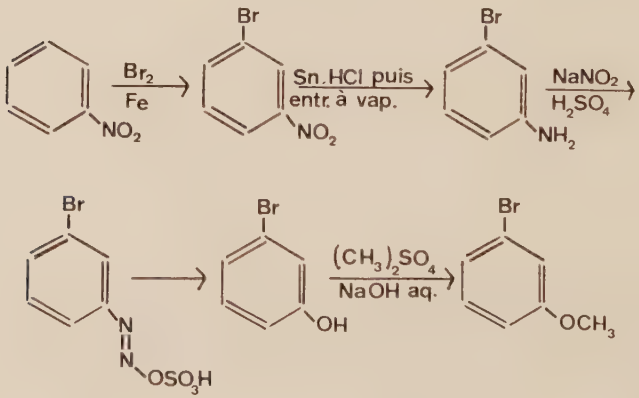
[IV-2]

c) EN VUE DES 3 DERIVES ANISYL :

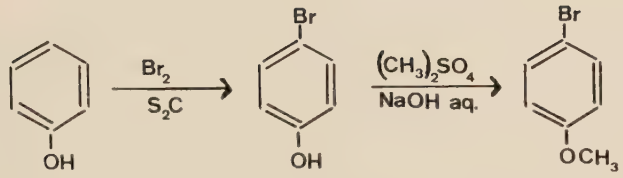
α) **orthoanisyl** [IV-14].



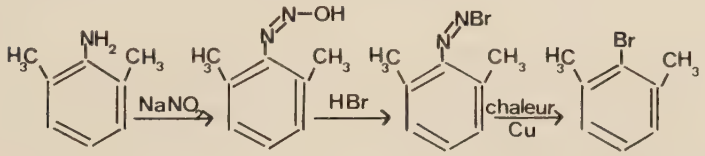
β) **métaanisyl** [IV-4, 6].



γ) **paraanisyl**



d) EN VUE DE L'o.o.'XYLYL



Les étapes 2 à 5 ont été réalisées d'après Bean et Johnson [IV-1]. Nous en rappelons ici la technique opératoire :

Etape 2

Le magnésien est préparé dans un ballon tricol de 1 l équipé d'un barreau magnétique, muni d'un réfrigérant à spirale ou à double paroi, d'une ampoule à addition et d'une tétine pour arrivée d'argon.

Une fois l'appareil rigoureusement séché et purgé à l'argon, ainsi que tous les raccords, on met dans le ballon 1 atome-gramme de tournure de magnésium. Par l'ampoule à addition, on ajoute lentement un mélange contenant 1 mole de bromure d'aryle pour 3 volumes d'éther (redistillé puis placé sur Na); la réaction entre le Magnésium et le bromure d'aryle peut être amorcée par un léger chauffage ou grâce à un petit cristal l'iode; on règle la vitesse d'addition du mélange bromure d'aryle-éther, de façon à maintenir un reflux modéré. La durée de cette opération est d'1 h 30 à 2 h. Quand le reflux a pratiquement cessé, on chauffe sur bain-marie à 50°-60°; on constate que tout le magnésium n'a pas réagi (environ 10 % de résidu par rapport au magnésium introduit). Celui-ci sera éliminé (par décantation) avant l'opération suivante.

Etapes 3, 4 et 5 :

Les trois étapes suivantes s'effectuent dans le même montage constitué par un réacteur de 2 litres comprenant un agitateur à ancre (agitateur mécanique), une ampoule à addition de 1 l et

1 tétine pour arrivée d'Argon. Tout l'appareil et ses raccords sont rigoureusement séchés et purgés à l'Argon.

On place dans le réacteur 1 mole de Borate de Butyle (230 g) additionnée de 5 volumes d'éther anhydre et dans l'ampoule à addition le magnésien précédent privé de l'excès de Magnésium par décantation. La réaction doit s'effectuer à basse température; aussi le réacteur est-il placé dans un vase de Dewar contenant un mélange Carboglace-Acétone, assurant une température voisine de — 70°. L'addition du magnésien s'effectue sous agitation énergique en 2 h - 3 h; on prolonge l'agitation quelque temps encore après la fin de l'addition.

L'ampoule à addition est ensuite remplacée par un tube à $CaCl_2$ à extrémité effilée; les autres orifices sont soigneusement obturés. Le réacteur, toujours maintenu dans le vase de Dewar est ensuite placé au réfrigérateur pendant une douzaine d'heures, jusqu'à l'opération suivante.

Les étapes 4 et 5 sont réalisées par addition dans le réacteur d'une solution aqueuse froide d'H_2SO_4 (1 mole d'H_2SO_4 dans 5 volumes d'eau); l'acidification est effectuée lentement et sur bain de glace, de façon à ce que la température intérieure ne dépasse 10°; la durée d'addition est d'une dizaine de minutes; elle s'effectue sous agitation vigoureuse que l'on maintient encore pendant 30 minutes. La phase éthérée est décantée et séparée; la phase aqueuse est extraite par 2 fois 1 volume puis 3 fois $\frac{1}{2}$ volume d'éther; les phases éthérées sont réunies après avoir été séchées sur Na_2SO_4 anhydre. L'éther est évaporé, puis le mélange acide arylboronique - butanol - borate de butyle est placé dans un ballon à distiller de 500 ml avec 100 ml de n Butanol (il reste un peu de $B(OBu)_3$ car le magnésien se trouve en général en défaut par rapport au $B(OBu)_3$ mis en jeu, le rendement de l'étape 3 n'étant que de 40 % en moyenne); le ballon à distiller est surmonté d'une colonne à reflux (tube de 20 ou 30 cm garni de petites spirales de verre); l'estérification se produit et l'eau formée est entraînée avec le butanol par azéotropie (t° de passage : 91°).

Après environ 2 h de chauffage, le distillat est décanté, la phase alcoolique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre, puis remise dans le ballon à distiller. Le butanol restant distille, puis la température s'élève (passage de l'arylboronate de butyle). Il est alors préférable de terminer la distillation sous vide en raison du point d'ébullition élevé de ces esters :

ainsi pour le phénylboronate de butyle on a :

$$t° \; Eb_{760mm} = 278°$$
$$t° \; Eb_{11\ mm} = 136°$$
$$t° \; Eb_{5\ mm} = 125°$$

2) PROPRIETES PHYSIQUES

Les esters n-butyliques que nous avons utilisés se présentent comme des liquides incolores ou très peu colorés dont les constantes physiques sont résumées dans le tableau suivant :

Ester n Butylique de l'acide		d^{25}	n^{25}
— phénylboronique	:	0,925	1,4740
— orthotolylboronique	:	0,914	1,4712
— métatolylboronique	:	0,917	1,4785
— paratolylboronique	:	0,916	1,4755
— orthoanisylboronique	:	0,960	1,4770
— métaanisylboronique	:	0,964	1,4817
— paraanisylboronique	:	0,965	1,4880
— o.o' xylylboronique	:	0,912	1,4725

3) PROPRIETES CHIMIQUES

Ils sont très facilement hydrolysables et par conséquent doivent être conservés en flacons bien bouchés. L'hydrolyse conduit à l'acide correspondant qui peut être obtenu en évaporant à sec l'ester traité par la quantité théorique d'eau (élimination du butanol formé).

4) ETUDE BIOLOGIQUE

On sait que les esters que forment les monoalcools avec l'acide borique et l'acide phénylboronique sont rapidement hydrolysés. Cette hydrolyse est également très prompte à s'accomplir avec les tolylboronates et les méthoxyphénylboronates d'alcoyle, en particulier avec les nouveaux esters butyliques que nous avons préparés.

Il n'est pas possible de réaliser une expérimentation significative sur l'animal vivant : tout revient en quelques secondes à des mélanges d'acide arylboronique et de n butanol.

Toutefois, il apparaît que l'introduction de substituants sur le noyau aromatique, surtout en ortho par rapport au groupe borique est susceptible d'augmenter la résistance à l'hydrolyse ou à l'alcoolyse des acides arylboroniques. L'aspect cinétique de la solvatolyse des acides arylboroniques oo'bisubstitués et de leurs homologues supérieurs tri ou tétrasubstitués s'écarte par trop du sujet de notre travail pour être développé ici et sera repris par ailleurs.

REFERENCES DU CHAPITRE IV

[IV- 1] Bean (F. R.), Johnson (J. R.). — *J. Am. chem. Soc.* (1932), **54**, 4415.
[IV- 2] Bigelow dans Synthèse Organique (1935). Vol. I, p. 178 (Masson édit.)
[IV- 3] Brindley (P. B.), Gerrard (W.). — *J. Am. chem. Soc.* (1955), **77**, 2956.
[IV- 4] Johnson et coll. dans Synthèse Organique (1949). Vol. I, p. 169 Masson édit.).
[IV- 5] Johnson (R.), Tompkins (S. W.) dans Synthèse Organique (1949). Vol. II, p. 184 (Masson édit.).
[IV- 6] Johnson et coll. dans Synthèse Organique (1955). Vol. III, p. 131 (Masson édit.).
[IV- 7] Khotinsky (E. S.), Melamed (D. M.). — *Ber. Deutsch. chem. ges.* (1909), **42**, 3090.
[IV- 8] König (W.) (Von), Scharrnbeck (W.). — *J. prakt. Chem.* (1930), **128**, 153.
[IV- 9] Krause (E.), Nitsche (R.). — *Ber. Deutsch. chem. ges.* (1922), **55 B**, 1261.
[IV-10] Krause. — Brevet allemand n° 371467 (1923).
[IV-11] Letsinger (R. L.), Skoog (I.), Remes (N.). — *J. Am. chem. Soc.* (1954), **76**, 4047.
[IV-12] Michaelis (A.), Becker (P.). — *Ber. Deutsch. chem. ges.* (1880), **13**, 59.
[IV-13] Michaelis (A.), Becker (P.). — *Ber. Deutsch. chem. ges.* (1882), **15**, 180.
[IV-14] Wallach, Heussler. — *Ann. chem.* (1888), **243**, 237.
[IV-15] Wittig (G.), Keicher (G.), Ruckert (A.), Raff (P.). — *Ann. chem.* (1949), **563**, 110.

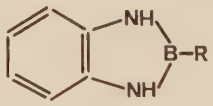
CHAPITRE V

LES HETEROCYCLES BORES ET AZOTES

1) METHODES DE PREPARATION DES HETEROCYCLES BORES ET AZOTES

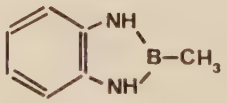
Nous envisagerons au début de ce chapitre les méthodes utilisées pour la préparation des hétérocycles à la fois borés et azotés, qui s'apparentent par leur structure aux composés que nous avons étudiés, c'est-à-dire présentant un enchaînement N-B-N, inclus dans un cycle à 5 ou 6 sommets, lui-même soudé à un autre noyau, aromatique ou hétérocyclique.

Parmi ces dérivés, les plus anciennement décrits et les mieux étudiés sont du type :



Les premiers résultats dans ce domaine remontent à 1955 [V-16] où SCHUPP et BROWN rapportent l'action de BCl_3 sur l'orthophénylène diamine.

Puis en 1957, ULMSCHNEIDER et GOUBEAU [V-18] décrivent la préparation de



A partir de cette date, les travaux se multiplient, ainsi que les méthodes de synthèses que nous allons exposer brièvement.

Le schéma général de réaction consiste en la condensation d'une orthodiamine nucléaire (ex : orthophénylène diamine, diméthyldiaminouracile) avec, soit un halogènure de bore ou un borane, soit un acide arylboronique :

Les méthodes utilisant un halogénure de bore ont eu recours par exemple au trichlorure Cl_3B [V-8]; celles utilisant les boranes ont mis en œuvre : des alkylboranes, par exemple le triméthylborane $(CH_3)_3B$ [V-18], des amineboranes, par exemple $(CH_3)_3N\ BRH_2$ [V-6, 7].

Les méthodes utilisant les dérivés arylboroniques ont eu recours soit aux acides arylboroniques libres, soit à leurs chlorures ou leurs anhydres, soit à des esters aliphatiques, soit à des sels complexes :

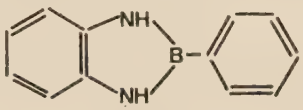
— acide phénylboronique,
— chlorure de l'acide phénylboronique,
— anhydride phénylboronique,
— phénylboronates de méthyle, isopropyle ou butyle,
— tétraphénylboronate de sodium.

Les méthodes ayant recours aux acides arylboroniques et à leurs dérivés immédiats (chlorure, anhydride, esters) méritent de retenir particulièrement l'attention par leurs possibilités techniques.

***

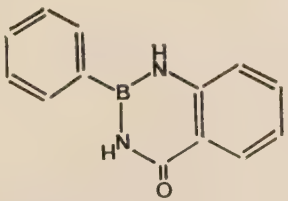
a) CONDENSATIONS AVEC $C_6H_5BCl_2$

En 1958, Dewar, Kubba et Pettit obtiennent le dérivé



par condensation de l'orthophénylènediamine avec $C_6H_5BCl_2$ dans le benzène anhydre, par chauffage à reflux jusqu'à cessation du dégagement d'HCl (8 h environ) puis évaporation du solvant sous pression réduite.

En 1959-60, Chissick, Dewar et Maitlis condensent dans les mêmes conditions l'orthoaminobenzamide avec $C_6H_5BCl_2$ et obtiennent le dérivé de structure suivante :



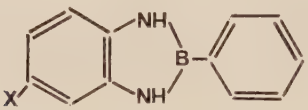
avec un rendement compris entre 20 et 30 %.

b) CONDENSATIONS AVEC L'ACIDE PHENYLBORONIQUE

En 1958, Letsinger et Hamilton [V-9] [III-1] condensent l'orthophénylènediamine avec l'acide phénylboronique dissous en proportions équimoléculaires dans le toluène, avec reflux et entraînement azéotropique de l'eau formée, puis élimination de l'excès de toluène par distillation sous vide, lavage du produit obtenu avec du pentane et recristallisation dans CCl_4 ou C_6H_6.

Chissick, Dewar et Maitlis, utilisant les mêmes produits de départ, obtiennent un rendement de 82 % dans l'éthanol comme solvant, et de 91 % en utilisant le benzène [V-3, 4].

Nyilas et Soloway [V-14] ont préparé une série de dérivés analogues avec divers substituants sur le noyau de l'orthophénylènediamine :



avec X = — CH_3
— OCH_3
— Cl
— NO_2
— COOH.

Pour les trois premiers dérivés, ces auteurs réalisent une dissolution des produits de départ en proportion équimoléculaire dans le xylène chaud (0,02 mole/100 ml), puis distillent environ la moitié du solvant à la pression atmosphérique (2 h environ), enfin terminent la réaction par un nouvel apport de solvant et continuent le chauffage jusqu'à un volume final de 25 à 30 ml. Le produit de condensation cristallise lentement; il est repris par filtration, lavé à l'éther, séché, puis recristallisé dans le toluène.

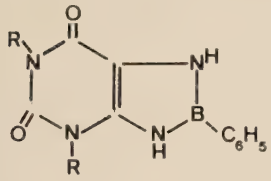
Pour les deux derniers dérivés, ils utilisent comme solvant, soit un mélange à parties égales de xylène et d'ester diméthylique du diéthylèneglycol ($CH_3 — O — CH_2)_2$ O, soit ce dernier corps seul; quand le volume de solvant n'est plus que de 25 à 30 ml, ils continuent l'évaporation sous vide jusqu'à siccité; le résidu est ensuite recristallisé dans le toluène.

Signalons une condensation similaire de l'orthophénylènediamine avec l'acide 8 quinolylboronique [V-10] par chauffage à reflux dans le benzène, puis distillation de celui-ci, enfin, recristallisation dans CCl_4.

c) CONDENSATION AVEC L'ANHYDRIDE PHENYLBORONIQUE

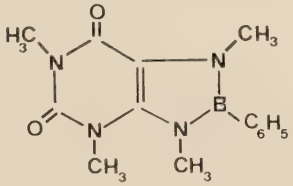
Zimmer, Andrews et Sill [V-19] ont réalisé en 1967 la synthèse de 8 borapurines substituées par un groupement phényle sur

l'atome de bore et par divers radicaux aliphatiques sur les atomes d'azote; ils ont ainsi obtenu :



avec R = — CH_3 (1)
— C_2H_5 (2)
— C_4H_9 (3)

et



Toujours en utilisant l'anhydride phénylboronique, ils ont également réalisé des condensations avec l'orthopyridinediylediamine, obtenant des produits déjà décrits par Pailer et Fenzl [V-15].

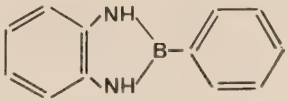
Toutes ces condensations ont été réalisées sous atmosphère d'azote par chauffage à reflux dans le toluène anhydre avec élimination azéotropique de l'eau formée. Les durées de chauffage et les rendements signalés par les auteurs sont les suivants :

	Durée	Rendement
Dérivé (1)	24 h	90 %
(2)	—	—
(3)	4 h 30	51 %
(4)	2 h 30	52 %

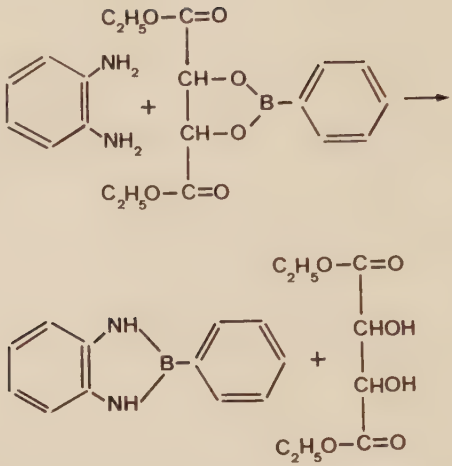
Les auteurs ne signalent pas de recristallisations ayant donné de bons résultats; ils remarquent également que les tentatives de condensation avec l'orthodiaminouracile ont échoué.

d) CONDENSATION AVEC LES ESTERS DE L'ACIDE PHENYLBORONIQUE

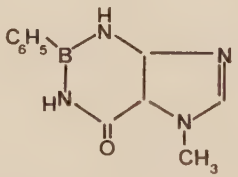
Dès 1958, Letsinger et Hamilton [V-9] avaient remarqué que l'orthophénylènediamine et l'ester de l'acide phénylboronique avec le tartrate d'éthyle se condensaient en donnant, non pas une amide, mais le composé



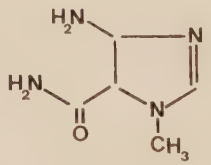
suivant la réaction :



En 1960-1961, Chissick, Dewar et Maitlis [V-3, 4] réalisent la synthèse d'un homologue boré de la purine répondant à la structure suivante :

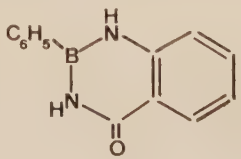


Ils obtiennent un rendement de 62 % par condensation de



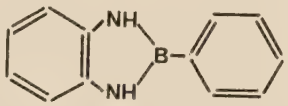
avec le phénylboronate de butyle.

Ils synthétisent de même le dérivé suivant :



par condensation entre l'orthoaminobenzamide et le phénylboronate de butyle chauffés ensemble pendant 12 h sur bain d'huile à 150°, le butanol mélangé à l'excès d'ester étant ensuite éliminé sous vide jusqu'à siccité; le résidu est enfin recristallisé dans le benzène.

Signalons, à la même époque, les travaux de BROTHERTON et STEINBERG [V-2] qui ont synthétisé, en 1961, le dérivé déjà antérieurement décrit entre autres par DEWAR, KUBBA, PETTIT, LETSINGER, HAMILTON, NYILAS et SOLOWAY, à savoir :

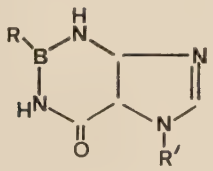


ce dérivé est atteint, non plus avec $C_6H_5BCl_2$ ou $C_6H_5B(OH)_2$, mais avec $C_6H_5B\ [OCH(CH_3)_2]_2$, c'est-à-dire l'ester diisopropylique de l'acide phénylboronique condensé à l'orthophénylènediamine par chauffage à reflux dans le xylène.

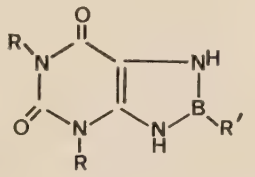
Nous exposerons maintenant les raisons qui nous ont fait choisir les esters butyliques des acides arylboroniques pour la réalisation de nos propres synthèses.

PROPRIETES CHIMIQUES

Les deux types de borapurines connus se rattachent aux structures I et II :



I



II

Tous les auteurs soulignent leur très faible stabilité et la nécessité de contrôler leur évolution par spectrométrie ultra violette et infrarouge. Les borapurines de type I, aussi bien que les borapurines de type II, sont sensibles à la fois à l'action de l'oxygène et de l'eau. ZIMMER et coll. rejoignent les faits rapportés à cet égard par MISKEL et coll. [V-12], par DEWAR et coll. [V-3] et par LETSINGER et HAMILTON [V-9].

Zimmer et coll. ont discuté les raisons de cette instabilité [V-19] et essayé de s'en affranchir en multipliant les substitutions de façon à encombrer au maximum ces molécules; cette tentative a échoué.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

L'idée directrice de Zimmer et coll. a été d'étudier les borapurines pour réaliser une nouvelle chimiothérapie anticancéreuse, mais ces auteurs n'ont pu aboutir à des résultats valables [V-19]; ils n'ont obtenu de même que des résultats peu satisfaisants en utilisant les borapurines comme agents anti infectieux ou anti inflammatoires.

Quelques déterminations de toxicité ont été essayées par voie intrapéritonéale sur la Souris; ces résultats ne peuvent être interprétés, les auteurs ayant négligé d'indiquer leur protocole expérimental, — en particulier la durée des observations (la DL50 Souris est indiquée pour la phénylborahydrothéophylline comme supérieure à 1 g/kg, mais sans indication d'échéance).

2) LES ARYLBORAHYDROTHEOPHYLLINES

2. 1. SYNTHESE

a) **Choix de la méthode.**

L'examen des différentes méthodes envisageables pour l'obtention de nos dérivés, nous a permis d'effectuer les constatations suivantes :

— L'utilisation des chlorures des acides arylboroniques paraît être une méthode assez longue (8 h de réaction pour la synthèse de la phénylborabenzodiazaborolidine).

— Les acides ou anhydres arylboroniques exigent aussi des temps de réaction importants; ainsi, la synthèse de la phénylborahydrothéophylline au départ de l'anhydre phénylboronique nécessite 24 h de réaction pour un rendement de 90 %; dans ce cas précis, l'utilisation du phénylboronate de butyle conduit au même résultat en 2 h seulement.

Les esters arylboroniques se sont révélés d'excellents agents de condensation, dont nous pouvons résumer rapidement les principaux avantages, en plus de l'importante diminution du temps de réaction qu'ils procurent.

— Ils libèrent de l'alcool butylique qui se montre beaucoup moins agressif pour les corps formés que l'eau apparaissant par réaction avec les acides ou les anhydrides.

— Ils sont liquides et renforcent ainsi l'homogénéité du milieu réactionnel, tout en facilitant les purifications terminales.

— Leur condensation avec le D.A.D.M.U. s'effectue avec libération du butanol lequel forme des azéotropes avec les solvants benzéniques :

avec le Toluène, il se forme un azéotrope passant à 105,6° et contenant 27 % de butanol,

avec le Xylène, l'azéotrope passe à 116,8° et contient 75 % de butanol; le Xylène a été préféré en raison de son point d'ébullition plus élevé et de la plus grande richesse en butanol de son azéotrope.

Les condensations se déroulent ainsi de façon plus rapide et plus progressive.

b) **Matériel utilisé.**

Le même type d'appareillage a été utilisé pour l'ensemble de nos synthèses.

Il comprend :

— un ballon de 250 ou 500 ml muni d'un agitateur magnétique et d'une arrivée pour gaz inerte (azote ou argon desséchés par barbotage dans H_2SO_4 concentré).

— une colonne à spirale (15 à 20 cm, une douzaine de spires), assurant un bon reflux tout en permettant le passage de l'azéotrope,

— un réfrigérant descendant.

c) **Conditions opératoires.**

Le D.A.D.M.U. (0,02 à 0,1 mole) est mis en suspension dans du Xylène anhydre (conservé sur sodium) en présence de l'ester arylboronique (en quantité équimoléculaire, ou mieux, en léger excès). Le mélange, agité sous gaz inerte, est chauffé sur un bain d'huile à 150-170° pendant 2 à 3 h (un peu plus longtemps pour les dérivés orthosubstitués).

Dans une première phase, la température des vapeurs s'élève progressivement pour se stabiliser vers 116-117° (passage de l'azéotrope xylène-butanol); en fin de réaction, la température s'élève jusque vers 138-139° (passage du xylène). Le mélange encore chaud est filtré rapidement sur büchner; la phase solide est lavée au xylène chaud pour éliminer les dernières traces d'ester ou de D.A.D.M.U., puis à l'éther pour éliminer les traces de solvant.

Dans ces conditions, le produit obtenu est pratiquement pur, ainsi que le confirme la microanalyse.

2. 2. PROPRIETES PHYSIQUES

a) **Caractères organoleptiques.**

Les arylborahydrothéophyllines se présentent sous forme de poudres microcristallines blanc-jaunâtre à jaune-chamois, virant du rose au brun-rose avec le temps sous l'influence de l'air et de la lumière; ce caractère avait déjà été noté par ZIMMER pour le premier dérivé de la série. Elles ont tous un goût amer persistant; fraîchement préparé elles sont inodores mais peuvent à la longue présenter une odeur faiblement phénolique.

b) **Point de fusion.**

Les points de fusion instantanés ont été déterminés au capillaire dans un bain préchauffé (appareil de Buchi-Tottoli); nous avons trouvé les valeurs suivantes :

dérivé		F. inst.
phényl	borahydrothéophylline	262°
orthotolyl	» »	258°
métatolyl	» »	291°
paratolyl	» »	291°
orthoanisyl	» »	286°
métaanisyl	» »	293°
paraanisyl	» »	315°
o.o'xylyl	» »	292°

ZIMMER indique pour le dérivé phénylé une valeur légèrement supérieure : 268°.

c) **Solubilité.**

L'instabilité des liaisons B — C et surtout B — N vis-à-vis de la plupart des solvants polaires impose une grande prudence pour évaluer avec précision la solubilité des produits synthétisés; une solubilisation apparemment importante n'est souvent en réalité due qu'à une décomposition partielle ou totale du produit.

Ainsi les arylborahydrothéophyllines se sont montrées relativement solubles dans le D.M.S.O. à chaud et peu solubles à froid, ce qui nous a permis d'effectuer des essais de recristallisation; les produits recristallisés dans le D.M.S.O. présentent de légères modifications des spectres infrarouges ainsi que des points de fusion, traduisant un début d'altération; ceci a été confirmé par

l'examen des spectres de R.M.N. réalisés dans le D.M.S.O. hexadeutéré et dans lesquels on retrouve les pics du D.A.D.M.U.

— Le dioxanne anhydre permet une dissolution de l'ordre de 0,5 à 2 % (p/v) sans altération apparente; il en est de même pour la morpholine anhydre.

— Dans le chloroforme officinal, une décomposition se produit lentement en raison d'une réaction d'alcoolyse due à l'éthanol; dans $CHCl_3$ fraîchement purifié, la solubilité est toujours inférieure à 1 %. La solubilité est encore plus faible dans le tétrachlorure de carbone.

— Les solvants benzéniques conduisent eux aussi à des solubilités très faibles à la température ordinaire.

— L'alcool éthylique, même anhydre, donne une réaction d'alcoolyse rapide à chaud, plus lente à froid. (Tous les essais de recristallisation dans l'alcool sont voués à l'échec du fait de l'alcoolyse.)

Les solutions aqueuses présentent la même instabilité. Toutefois des spectres U.V. réalisés dans des mélanges dioxanne-eau ont montré que l'hydrolyse n'est pas immédiate, elle est progressive.

— Signalons enfin la décomposition des arylborahydrothéophyllines dans l'acétone, avec formation d'un composé de condensation entre cette dernière et le D.A.D.M.U. (voir chapitre III).

d) **Spectres U.V.**

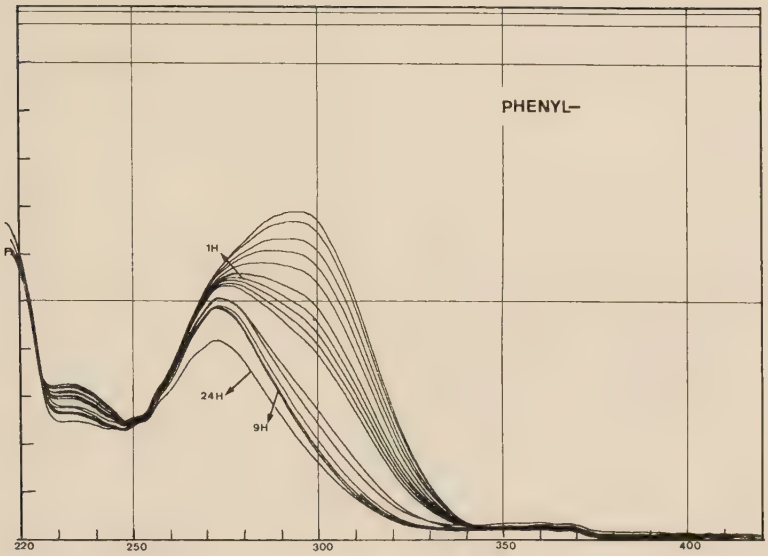
Les spectres U.V. ont été réalisés en solution dans le dioxanne rigoureusement anhydre (distillation sur sodium) sur un appareil Optika CF 4 (spectrophotomètre U.V.-visible enregistreur à double faisceau).

Les arylborahydrothéophyllines présentent deux pics principaux, l'un vers 220-230 nm, l'autre vers 285-310 nm; l'impossibilité de trouver un solvant garantissant une bonne stabilité et transparent dans la bande 200 nm-230 nm, impose une grande prudence quant à l'interprétation des maximum se trouvant dans cette zone; par contre l'examen des maximum situés dans la zone 285 nm-310 nm permet de constater, par rapport aux spectres des acides arylboroniques et du D.A.D.M.U., des effets bathochromes et hyperchromes importants. Ces effets s'interprètent facilement par l'extension du système résonant due à la conjugaison dans le cycle pentagonal entre la lacune électronique du Bore, les doublets libres des deux azotes et les électrons π de la double liaison C — C.

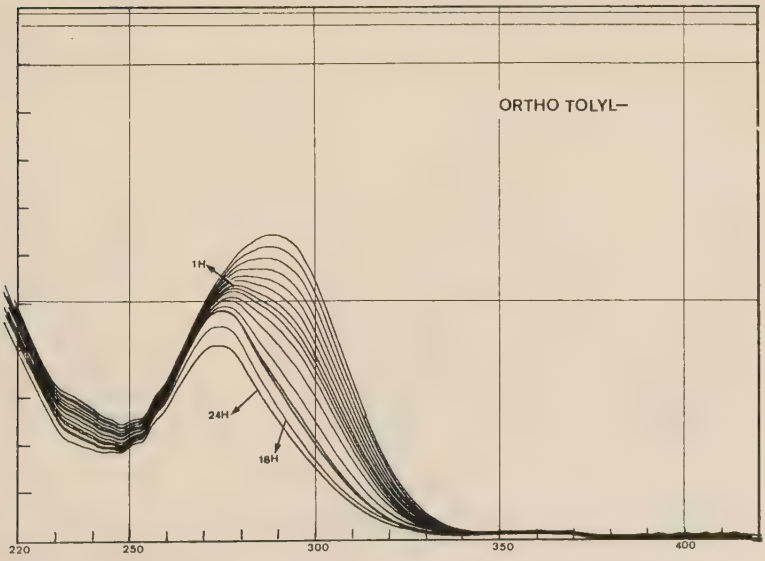
Spectres ultraviolets des arylborahydrothéophyllines dans le dioxanne

			$\lambda_{max\ (nm)}$	ε_{max}
Phénylborahydrothéophylline			295	$14{,}6 \cdot 10^3$
Orthotolyl	»	»	288	$14{,}8 \cdot 10^3$
Métatolyl	»	»	295	$15{,}4 \cdot 10^3$
Paratolyl	»	»	297	$17{,}6 \cdot 10^3$
Orthoanisyl	»	»	303	$16{,}4 \cdot 10^3$
Métaanisyl	»	»	294	$16{,}1 \cdot 10^3$
Paraanisyl	»	»	294	$18{,}3 \cdot 10^3$
Xylyl	»	»	284	$14{,}9 \cdot 10^3$

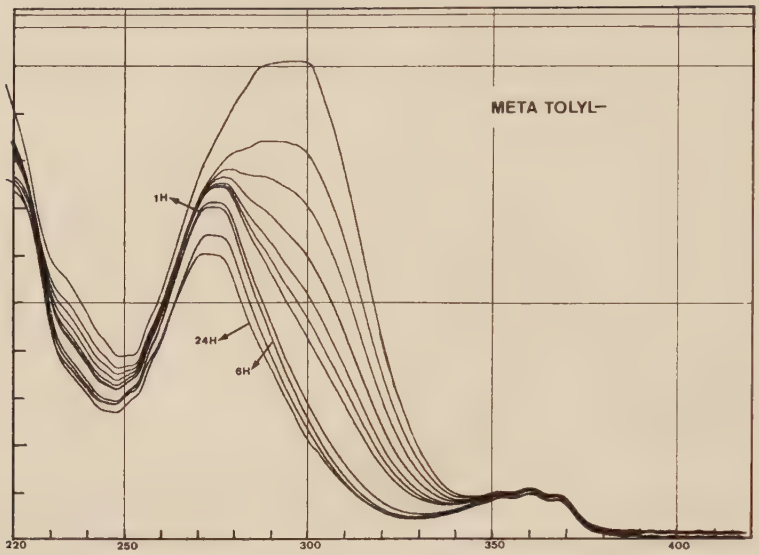
N. B. : Le dioxanne absorbant pour les longueurs d'onde inférieures à 220 nm, les maxima situés au-delà de cette limite ne peuvent être étudiés.



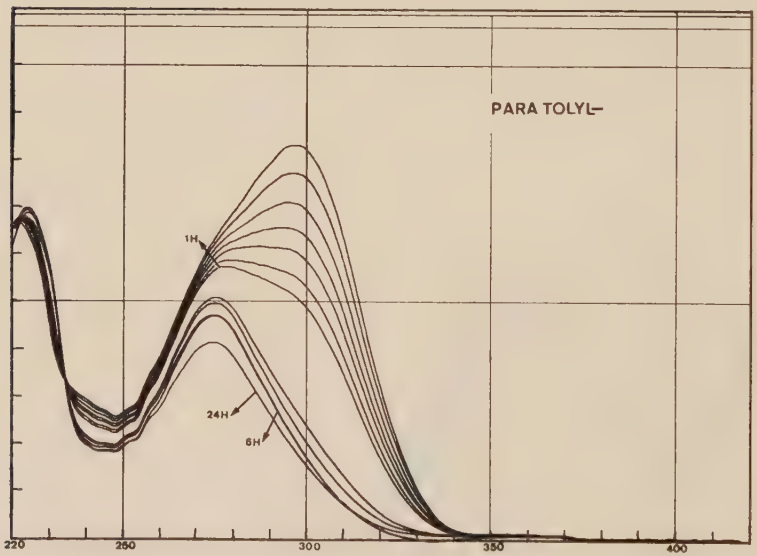
Spectre U.V. de la phénylborahydrothéophylline.
Solvant : dioxanne-eau (99-1).



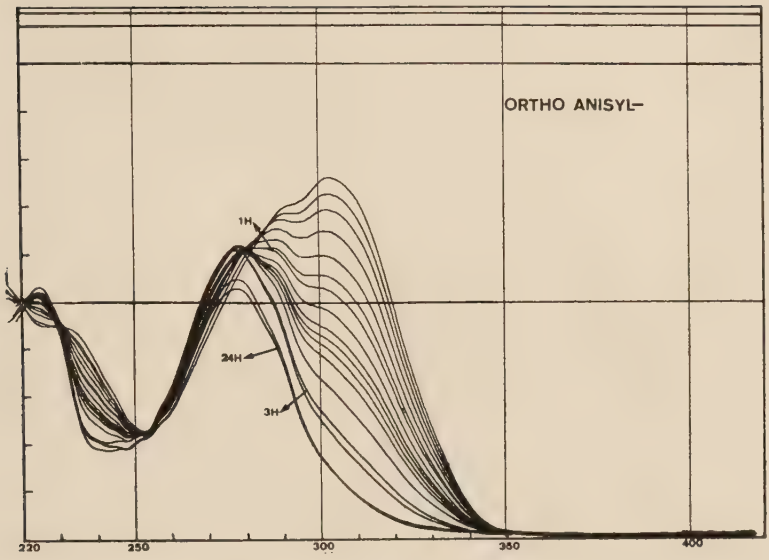
Spectre U.V. de l'orthotolylborahydrothéophylline.
Solvant : dioxanne-eau (99-1).



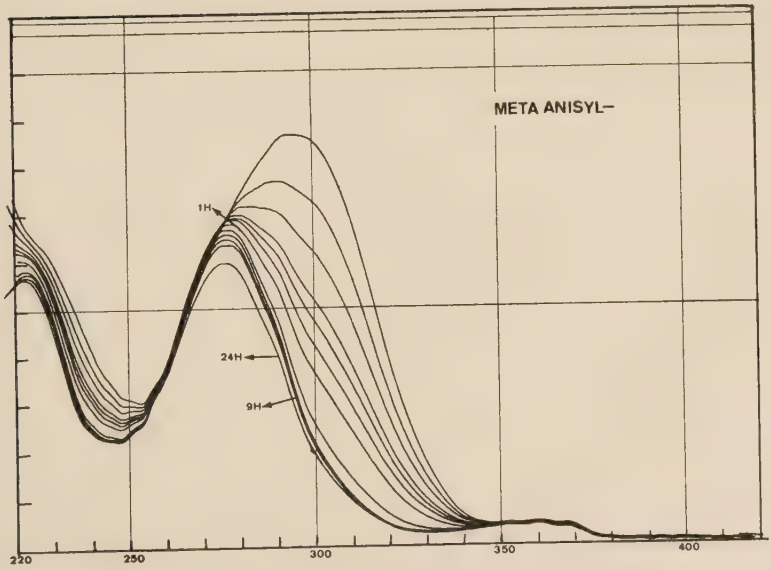
Spectre U.V. de la metatolylborahydrothéophylline.
Solvant : dioxanne-eau (99-1).



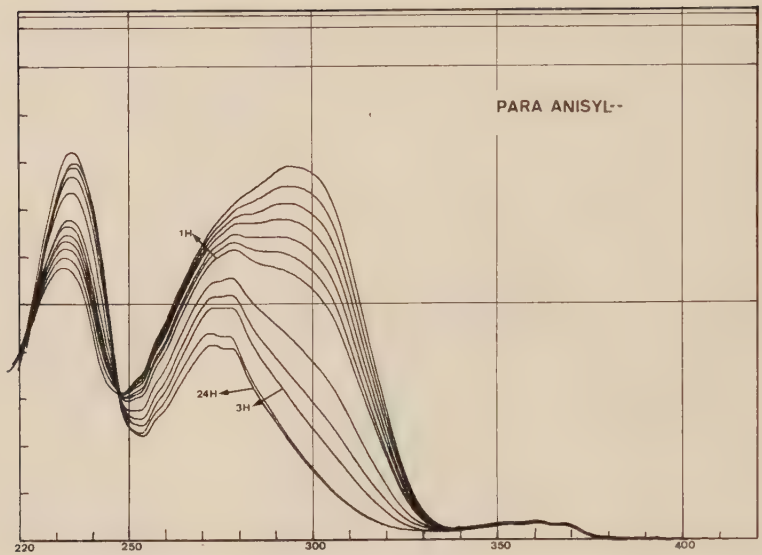
Spectre U.V. de la paratolylborahydrothéophylline.
Solvant : dioxanne-eau (99-1).



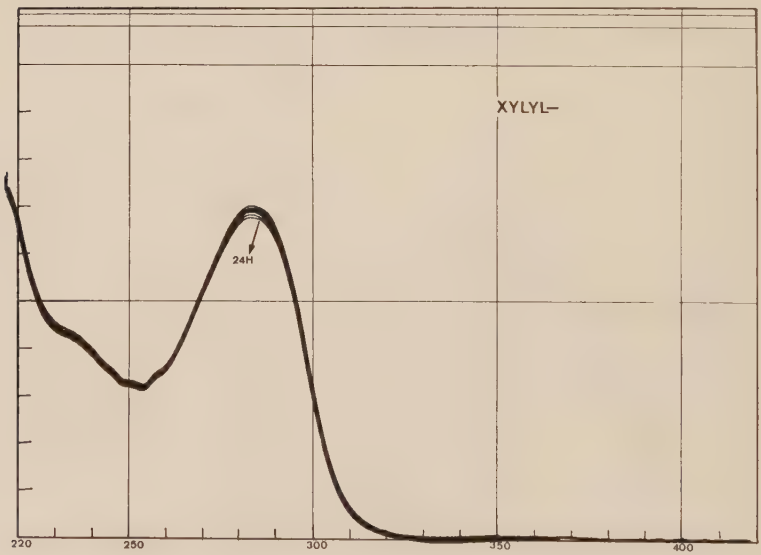
Spectre U.V. de l'orthoanisylborahydrothéophylline.
Solvant : dioxanne-eau (99-1).



Spectre U.V. de la metaanisylborahydrothéophylline.
Solvant : dioxanne-eau (99-1).



Spectre U.V. de la paraanisylborahydrothéophylline.
Solvant : dioxanne-eau (99-1).



Spectre U.V. de l'o.o'Xylylborahydrothéophylline.
Solvant : dioxanne-eau (99-1).

e) **Spectres infrarouges.**

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un appareil Beckmann I. R. 10 (pastilles de KBr à 1 %).

Les composés étudiés présentent les pics indiqués par ZIMMER [V-19] :

— 1430-1440 cm^{-1} (fort), 1010-1040 cm^{-1} (faible), caractéristique de la liaison B — C aromatique,

— 1090-1100 cm^{-1} (faible), caractéristique de la liaison B — N.

Dans la zone des vibrations d'allongement des NH (3100-3500 cm^{-1}), on observe en général un seul pic fort vers 3300, sauf pour les dérivés orthosubstitués où l'on note 2 pics : ceci est sans doute lié au phénomène d'empêchement stérique à la rotation autour de la liaison entre le bore et le carbone du noyau aromatique auquel il se trouve lié.

f) **Spectres de R.M.N.**

La réalisation des spectres de R.M.N. a été rendue difficile en raison de l'insolubilité et l'instabilité de nos produits dans les solvants techniquement utilisables. Nous n'avons pu disposer de dioxanne deutéré, qui à priori, aurait été le meilleur solvant; nous avons utilisé le diméthylsulfoxyde hexadeutéré avec lequel les concentrations atteintes sont satisfaisantes; cependant, comme nous l'avons signalé plus haut, les solutions ne sont pas d'une stabilité réelle, cet écueil étant aggravé par la grande hygroscopicité du solvant; aussi retrouvons-nous en général les pics relatifs au D.A. D.M.U. dans l'enregistrement des spectres.

Les déplacements chimiques observés sont regroupés dans le tableau suivant :

Déplacements chimiques
par rapport au T.M.S. à 60 mégacycles par secondes
en solution dans le D.M.S.O. hexadeutéré
(en p.p.m.)

Dérivé	Protons N H	Protons aromatiques	$N-CH_3$	$C-CH_3$ protons totyl	$C-OCH_3$ protons anisyl
Phényl	9,27 et 9,78	7,40 à 7,51	3,22 et 3,49	—	—
o. tolyl	8,62 et 9,47	7,11 à 7,74	3,24 et 3,48	2,49	—
m. tolyl	9,02 et 9,65	7,22 à 7,80	3,22 et 3,49	2,34	—
p. tolyl	9,02 et 9,65	7,22 à 7,91	3,25 et 3,49	2,32	—
o. anisyl	8,13 et 9,26	6,89 à 8,00	3,24 et 3,48	—	3,78
m. anisyl	9,31 et 9,65	6,82 à 7,51	3,22 et 3,49	—	3,77
p. anisyl	9,13 et 9,48	6,96 à 7,84	3,22 et 3,49	—	3,77
xylyl	8,62 et 9,56	6,94 à 7,49	3,22 et 3,44	2,29	—
D.A.D.M.U.	6,15	—	3,18 et 3,33	—	—

(Spectres R.M.N. réalisés sur appareil Perkin - Elmer type R 12, du Laboratoire de M. LAURENT, Maître de Recherches au C.N.R.S., avec l'aide de M. Comminges - Service du Professeur GALLAIS.)

Nous pouvons noter les forts déplacements chimiques des protons appartenant aux groupements NH; celà confirme le caractère pseudoaromatique de ces molécules que laissait supposer l'étude des spectres U.V.

Remarquons également que les protons des groupements méthoxy absorbent au même endroit, quelle que soit leur position (o, m ou p), et sensiblement plus loin que les protons des groupements méthyle.

2. 3. PROPRIETES CHIMIQUES

Au point de vue chimique, l'ensemble des arylborahydrothéophyllines présente une grande homogénéité. Le caractère dominant est leur instabilité principalement dans les solvants polaires.

a) **Stabilité thermique.**

Les arylborahydrothéophyllines sont assez stables à la chaleur sous atmosphère inerte d'azote ou d'argon; en effet, lors de leur

synthèse, elles sont portées à la température de 139° (température d'ébullition du Xylène) sans décomposition.

b) **Stabilité à l'air et à la lumière.**

Ainsi que nous l'avons signalé précédemment, les arylborahydrothéophyllines se colorent en rose sous l'action de l'air, cette coloration étant plus importante sous l'effet de la lumière. Les produits ainsi colorés ne présentent pas de changements importants de leurs spectres infrarouges mais les points de fusion sont abaissés et les spectres U.V. modifiés (diminution des λ_{max} et des ε_{max}). Les échantillons les plus altérés présentent une légère odeur phénolique.

c) **Hydrolyse.**

Les réactions d'hydrolyse ou d'alcoolyse ont été étudiées par les modifications des spectres U.V. réalisés dans des mélanges dioxanne-eau.

Nous avons étudié plus particulièrement l'hydrolyse des arylborahydrothéophyllines en solution dans un mélange dioxanne-eau contenant 1 % d'eau; les différents produits étudiés sont examinés à des concentrations voisines de 1 mg pour 100 ml, ce qui représente moins de 4 micromoles d'arylborahydrothéophyllines en présence de plus de 50 000 micromoles d'eau.

Dans ces conditions, on observe une diminution de l'ε_{max} et de la λ_{max} qui tend à la limite vers la longueur d'onde maximale d'absorption du D.A.D.M.U. dans le système dioxanne-eau (99-1), soit 274 nm; enfin nous avons pu identifier les spectres des arylborahydrothéophyllines hydrolysées avec ceux donnés par les mélanges D.A.D.M.U.-acide arylboronique correspondant.

Les spectres ont été enregistrés de 10 en 10 minutes après la mise en solution pendant 1 heure ou 1 h 30, puis à des intervalles de temps plus espacés : 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 9 h, 12 h, 18 h ou 24 h.

Nos constatations sont les suivantes :

— Pour tous les dérivés étudiés, sauf le Xylyl, la décomposition est rapide, en particulier pour les deux dérivés métatolyl et métaanisyl.

— L'o.o'Xylylborahydrothéophylline est presque inchangé au bout de 24 h; aussi l'avons-nous étudié dans un mélange dioxanne-eau (10-90) soit environ 5 micromoles pour 5 moles d'eau.

L'hydrolyse se produit alors en 24 h, la longueur d'onde du maximum d'absorption tendant vers celle du maximum d'absorption du D.A.D.M.U. dans le mélange dioxanne-eau (10-90), soit 279 nm.

Cette stabilité particulière du dérivé orthodisubstitué est à rapprocher de la difficulté relative de sa synthèse (temps de réaction beaucoup plus long) que nous avions attribuée à l'encombrement stérique des groupements méthyle; peut-être ceux-ci empêchent-ils cette fois-ci l'approche des solvants, ce qui renforce la stabilité de la molécule; on peut aussi considérer que l'introduction de groupements donneurs d'électrons dans le système B — φ favorise également la stabilité.

d) **Alcoolyse et acétonolyse**.

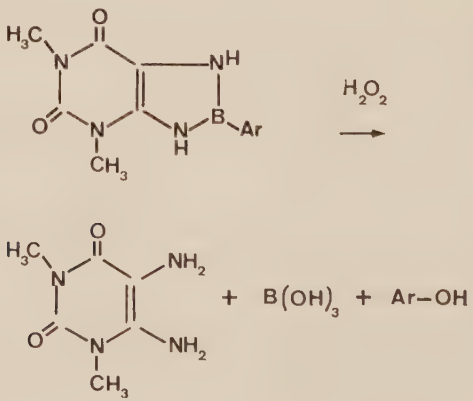
Nous avons vu au chapitre III que le D.A.D.M.U. donnait un composé d'addition avec l'acétone. Nous retrouvons ce même composé d'addition en traitant les arylborahydrothéophyllines par l'acétone à chaud.

Les solutions d'arylborahydrothéophyllines dans l'alcool éthylique absolu évoluent rapidement avec libération du D.A.D.M.U.

e) **Caractère réducteur.**

L'instabilité à l'air annonce une grande sensibilité vis-à-vis des agents oxydants. Ainsi les arylborahydrothéophyllines réduisent rapidement à froid les solutions aqueuses de nitrate d'argent avec production d'un miroir d'argent. Elles décolorent le permanganate de potassium en milieu neutre et le réduisent à l'état d'oxydes bruns de manganèse. Elles décolorent les solutions aqueuses iodo-iodurées. Ces réactions de réduction sont également déterminées par le D.A.D.M.U.

Par l'eau oxygénée, le copule arylboronique est détruit suivant la réaction d'hydroxydéboronation d'Ainley et Challenger :



f) **Réactions analytiques.**

α) Mise en évidence du Bore

Réalisée suivant la méthode classique par action du méthanol sulfurique; l'ester méthylique formé brûle avec une flamme verte.

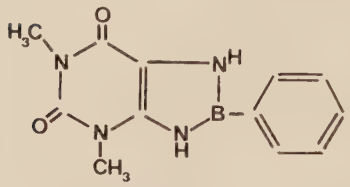
β) Mise en évidence du D.A.D.M.U.

Par action du chlorure ferrique officinal sur une solution d'arylborahydrothéophylline dans le dioxanne, nous obtenons une coloration vert-émeraude caractéristique du D.A.D.M.U.

γ) Les autres réactions que nous avons pu effectuer s'accompagnent de la dégradation totale des arylborahydrothéophyllines et ne présentent pas pour cette raison d'intérêt particulier. La dégradation en milieu oxydant conduit suivant la réaction d'hydroxydéboronation d'AINLEY et CHALLENGER, à la production de phénols faciles à isoler et à identifier par leurs multiples réactions colorées.

3) MONOGRAPHIES

3. 1. PHENYLBORAHYDROTHEOPHYLLINE



Formule brute : $C_{12}H_{13}N_4O_2B$.
Poids moléculaire : 255,8
P.F.$_{inst.}$: 262°

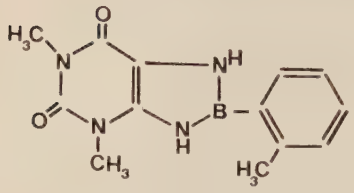
N° expérience	R 17	R 18	R 30
quantité de D.A.D.M.U.	: 3,4 g (0,02 m)	6,8 g (0,040 m)	17,0 g (0,10 m)
quantité d'ester	: 4,68 g (0,02 m)	10,3 g (0,044 m)	27,5 g (0,12 m)
volume de xylène	60 ml	50 ml	130 ml
volume de distillat	: 20 ml	12 ml	75 ml
quantité obtenue	: 3,8 g	9,0 g	22,9 g
rendement	: 74 %	89 %	90 %
durée de chauffage	: 2 h	2 h	2 h 30

Un excès d'ester (10 à 20 %) augmente sensiblement le rendement.

Microanalyse	C	H	N	B
Théorie	56,28	5,12	21,88	4,23
Trouvé (R 18)	56,08	5,28	21,60	4,37

Spectre d'absorption I.R. de la Phénylborahydrothéophylline.

3. 2. ORTHOTOLYLBORAHYDROTHEOPHYLLINE



Formule brute : $C_{13}H_{15}N_4O_2B$.
Poids moléculaire : 269,8
P.F.$_{inst.}$: 258°

N° expérience		R 19	R 24	R 31
quantité de D.A.D.M.U.	:	6,8 g (0,004 m)	6,8 g (0,04 m)	17,0 g (0,10 m)
quantité d'ester	:	12,3 g (0,036 m)	12,8 g (0,0485 m)	27,5 g (0,105 m)
volume de xylène	:	100 ml	100 ml	250 ml
volume de distillat	:	30 ml	45 ml	100 ml
quantité obtenue	:	9,6 g	10,8 g	25,4 g
rendement	:	63 %	71 %	94 %
durée de chauffage	:	3 h	4 h	5 h 30

Remarques

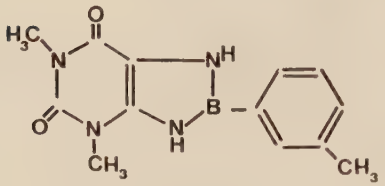
La durée du chauffage est essentielle à l'obtention d'un bon rendement; nous avons supposé que le facteur d'encombrement stérique introduit par le groupement méthyle en ortho était responsable du ralentissement de la vitesse de réaction.

De plus, R 31 est beaucoup plus pur que R 19 ainsi que le confirme la microanalyse.

	C	H	N	B
Théorie	57,8	5,56	20,76	4,00
R 19	56,95	5,75	20,15	
R 31	57,75	5,72	20,58	4,20

Spectre d'absorption I.R. de l'orthotolylborahydrothéophylline.

3. 3. METATOLYLBORAHYDROTHEOPHYLLINE

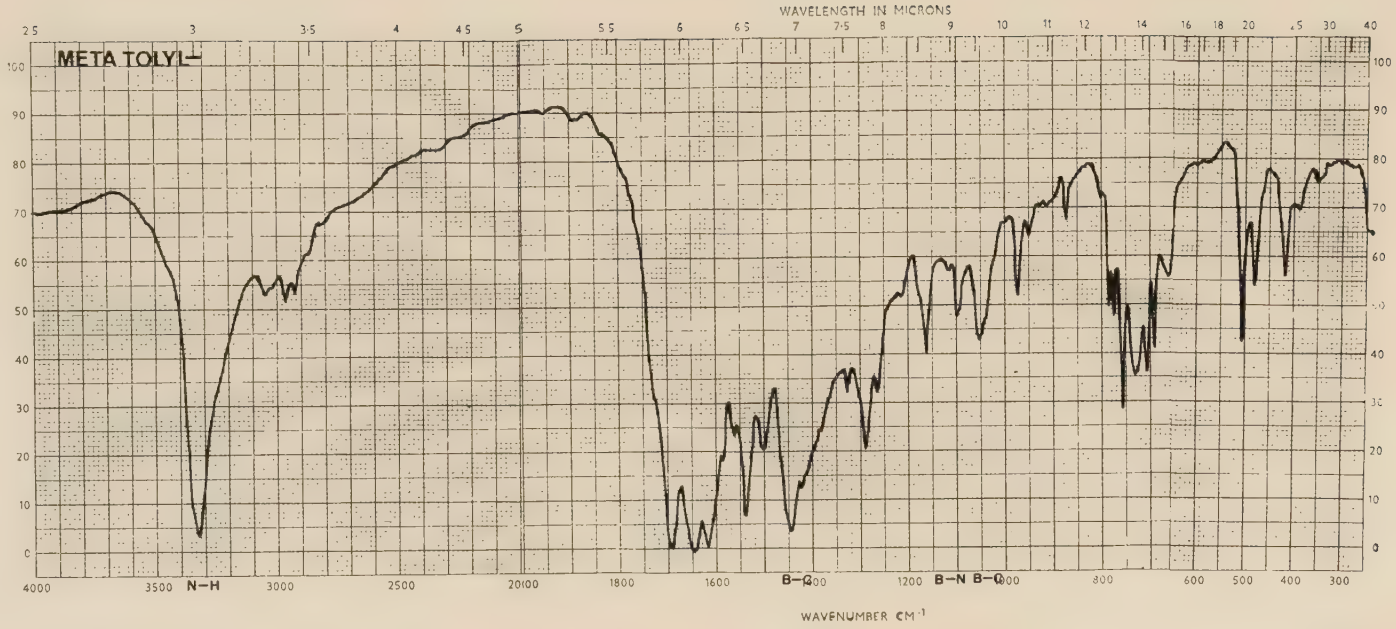


Formule brute : $C_{13}H_{15}N_4O_2B$.
Poids moléculaire : 269,8
P.F.$_{inst.}$: 291°

N° expérience		R 22	R 35
quantité de D.A.D.M.U.	:	7,0 g (0,042 m)	10,5 g (0,0635 m)
quantité d'ester	:	12,7 g (0,047 m)	17,3 g (0,064 m)
volume de xylène	:	100 ml	100 ml
volume de distillat	:	75 ml	50 ml
quantité obtenue	:	10,8 g	15,3 g
rendement	:	95 %	89 %
durée de chauffage	:	3 h	3 h

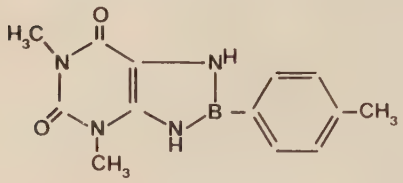
Pour une même durée de chauffage, un excès d'ester favorise ici aussi le rendement de la réaction

Microanalyse	C	H	N
Théorie	57,80	5,56	20,76
Trouvé (R 22)	57,50	5,64	21,4



Spectre d'absorption I.R. de la metatolylborahydrothéophylline.

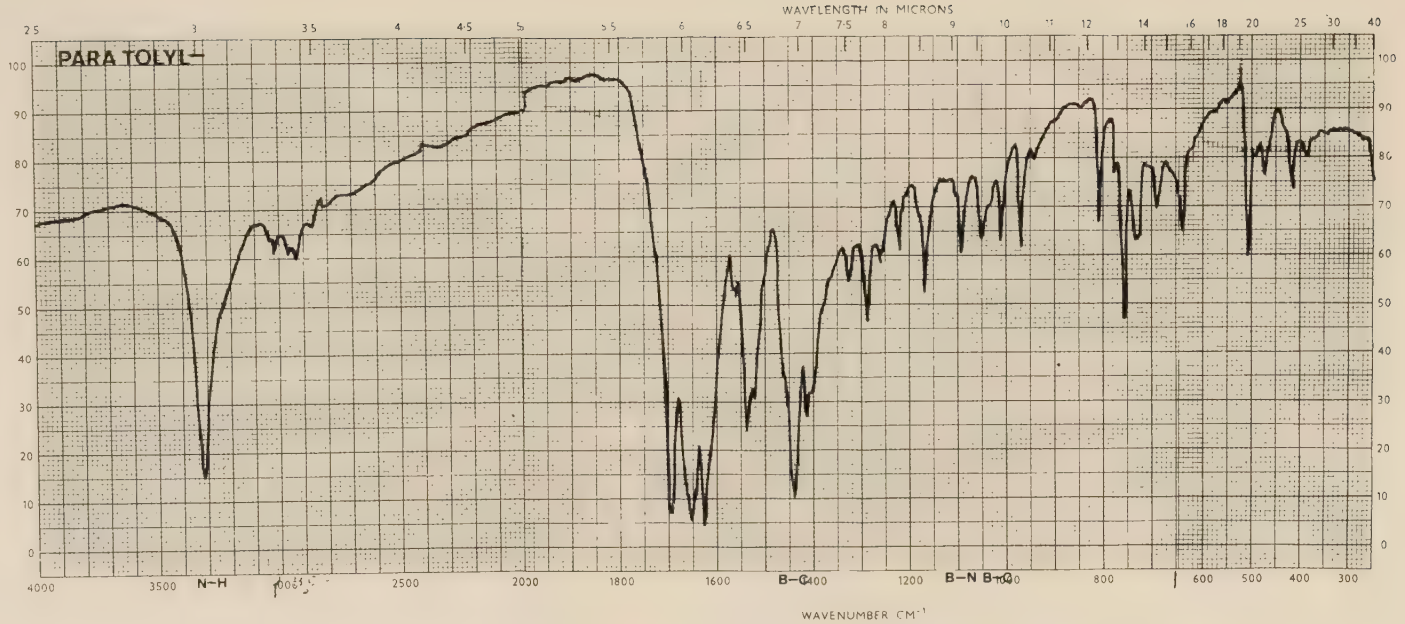
3. 4. PARATOLYLBORAHYDROTHEOPHYLLINE



Formule brute : $C_{13}H_{15}N_4O_2B$
Poids moléculaire : 269,8
P.F.$_{Inst.}$:294°

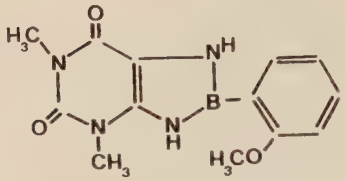
N° expérience		R 25
quantité D.A.D.M.U.	:	7,0 g (0,042 m)
quantité d'ester	:	13,0 g (0,052 m)
volume de xylène	:	85 ml
volume de distillat	:	45 ml
quantité obtenue	:	10,6 g
rendement	:	94 %
Durée du chauffage	:	3 h 30

Microanalyse	C	H	N	B
Théorie	57,80	5,56	20,76	4,00
Trouvé (R 25)	57,56	5,60	20,48	4,09



Spectre d'absorption I.R. de la paratolylborahydrothéophylline.

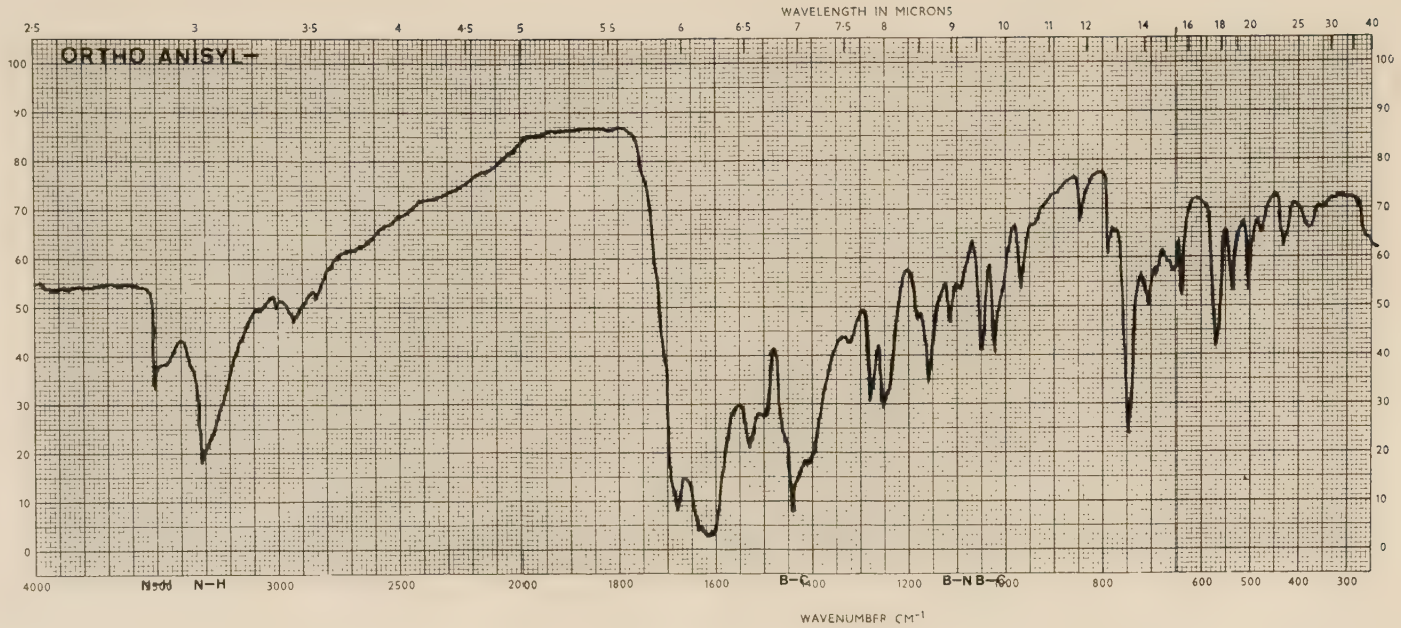
3. 5. ORTHOANISYLBORAHYDROTHEOPHYLLINE



Formule brute : $C_{13}H_{15}N_4O_3B$
Poids moléculaire : 285,8
P.F.$_{inst.}$: 286°

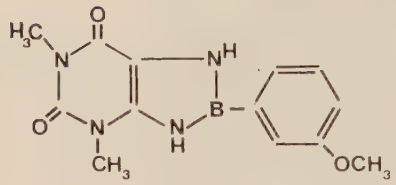
N° expérience		R 26	R 73
quantité de D.A.D.M.U.	:	6,2 g (0,0364 m)	21,5 g (0,126 m)
quantité d'ester	:	12,4 g (0,047 m)	38,0 g (0,145 m)
volume de xylène	:	90 ml	200 ml
volume de distillat	:	65 ml	80 ml
quantité obtenue	:	9,9 g	32,8 g
rendement	:	95 %	92 %
durée de chauffage	:	5 h	3 h 30

Microanalyse	C	H	N	B
Théorie	54,60	5,24	19,59	3,78
Trouvé (R 26)	54,59	5,36	19,34	4,00



Spectre d'absorption I.R. de l'orthoanisylborahydrothéophylline.

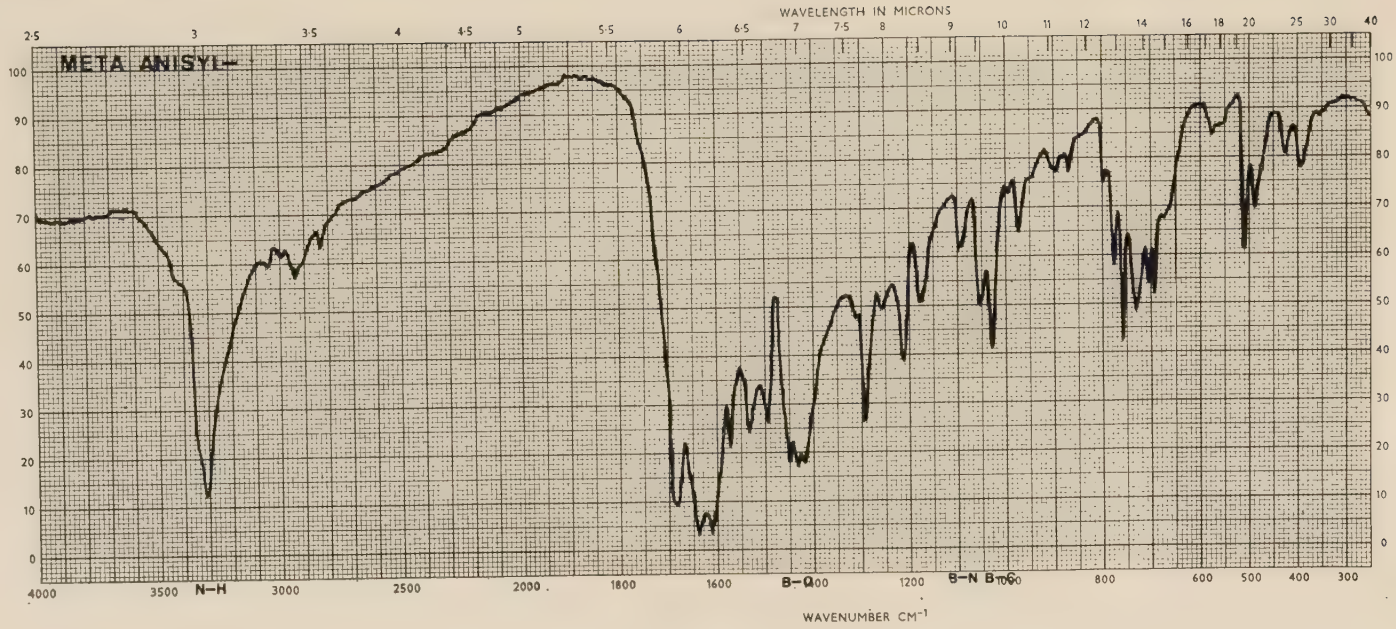
3. 6. METAANISYLBORAHYDROTHEOPHYLLINE



Formule brute : $C_{13}H_{15}N_4O_3B$
Poids moléculaire : 285,8
P.F.$_{inst.}$: 293°

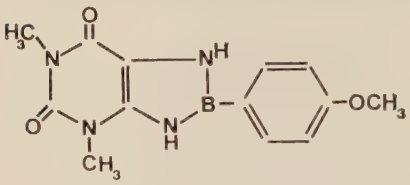
N° expérience		R 37	R 67
quantité de D.A.D.M.U.	:	13,6 g (0,08 m)	10,0 g (0,0588 m)
quantité d'ester	:	23,3 g (0,088) m)	17,9 g (0,068 m)
volume de xylène	:	120 ml	80 ml
volume de distillat	:	80 ml	50 ml
quantité obtenue	:	19,9 g	14,3 g
rendement	:	87 %	85 %
durée de chauffage	:	2 h 30	2 h

Microananalyse	C	H	N
Théorie	54,60	5,24	19,59
Trouvé (R 37)	54,20	5,20	19,8



Spectre d'absorption I.R. de la métaanisylborahydrothéophylline.

3. 7. PARAANISYLBORAHYDROTHEOPHYLLINE

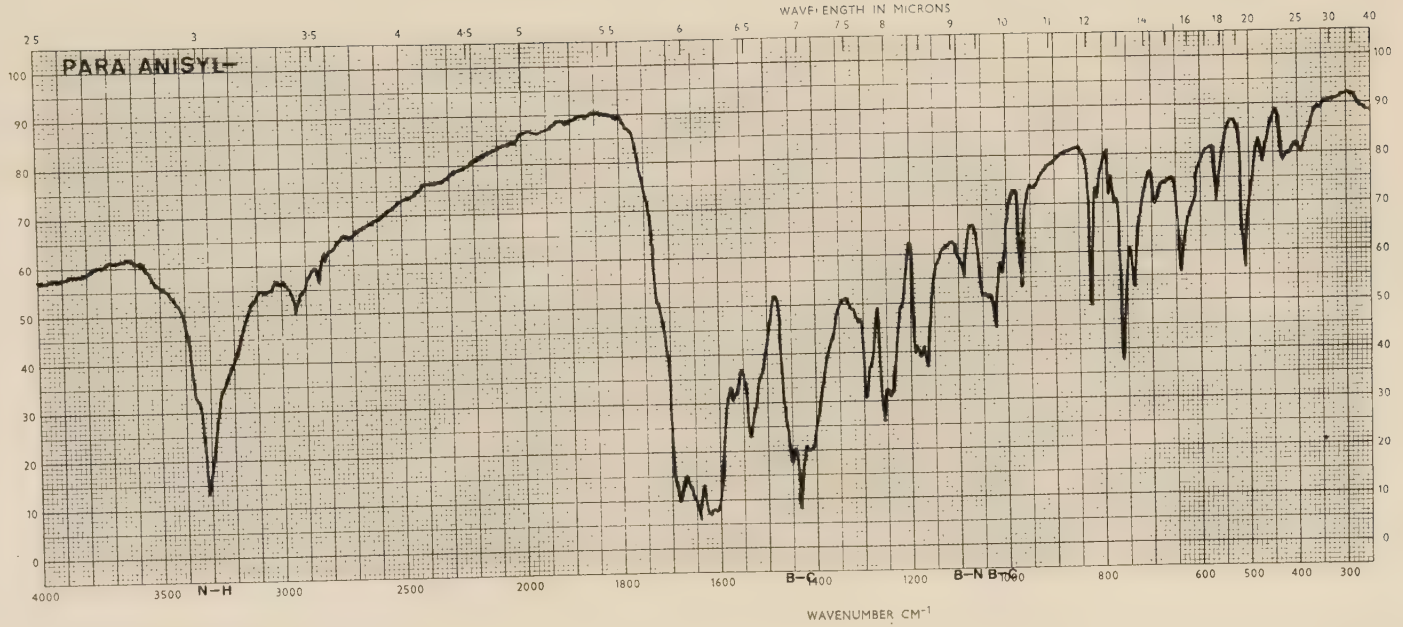


Formule brute : $C_{13}H_{15}N_4O_3B$
Poids moléculaire : 285,8
P.F.$_{inst.}$: 315°

N° expérience		R 38	R 74
quantité de D.A.D.M.U.	:	11,2 g (0,066 m)	9,5 g (0,056 m)
quantité d'ester	:	19,4 g (0,0735 m)	18,3 g (0,069 m)
volume de xylène	:	120 ml	100 ml
volume de distillat	:	80 ml	50 ml
quantité obtenue	:	16,4 g	14,7 g
rendement	:	87 %	92 %
durée de chauffage	:	2 h	2 h 30

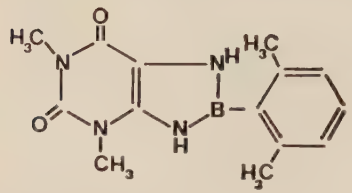
Ici aussi nous pouvons remarquer une augmentation de rendement par augmentation du temps de réaction et de la quantité d'ester en excès.

Microanalyse	C	H	N
Théorie	54,60	5,24	19,59
Trouvé (R 38)	54,00	5,35	19,09



Spectre d'absorption I.R. de la paraanisylborahydrothéophylline.

3. 8. O.O'XYLYLBORAHYDROTHEOPHYLLINE



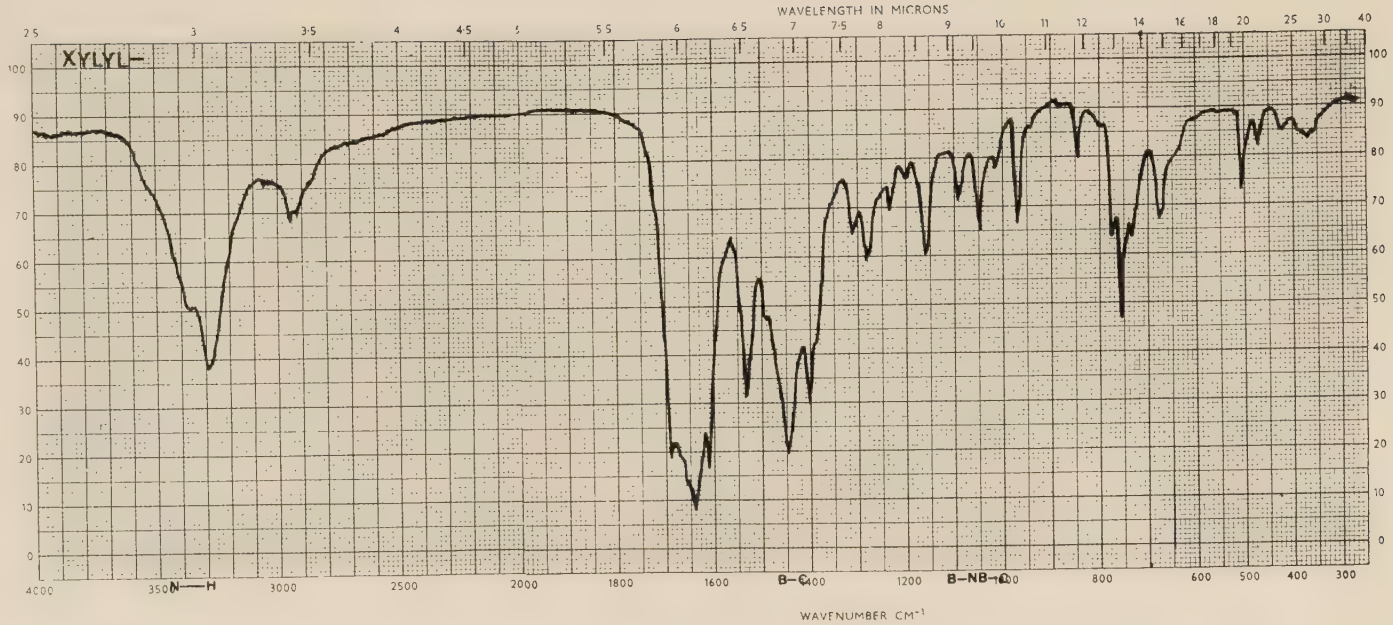
Formule brute : $C_{14}H_{17}N_4O_2B$.
Poids moléculaire : 283,8.
P.F. inst. : 292°.

N° expérience	1 R 46	2 R 46	R 64
Quantité de D.M.			
D.A.U. :	12,75 g (0,075 m)	13,05 g (0,0767 m)	5,0 g (0,0294 m)
Quant. d'ester :	19,64 g (0,0753 m)	24,1 g (0,0923 m)	12,0 g (0,046 m)
Vol. de xylène :	70 ml	110 ml	10 ml
Vol. de distillat :	40 ml	45 ml	8 ml
Quant. obtenue :	13,35 g	17,1 g	4,9 g
Rendement :	impur	impur	59 %
Durée du chauffage :	3 h	5 h	8 h

Microanalyse	C	H	N
Théorie	59,2	5,98	19,75
Trouvé (1 R 46)	44,65	5,96	31,36
(2 R 46)	54,7	5,56	22,90
(R 64)	58,6	5,84	20,09

Nos deux premiers essais ont été des échecs ainsi que le confirment la microanalyse et l'examen des spectres I.R. Par contre, le produit R 64 est acceptable. L'encombrement stérique du noyau aromatique est un facteur de ralentissement de la réaction.

Lors de l'expérience R 64, nous avons modifié légèrement la technique générale de préparation : le mélange D.A.D.M.U.-ester arylboronique a été chauffé sans solvant pendant 2 heures à 160° C; après avoir ramené la température du bain à une valeur légèrement inférieure, nous avons ajouté (afin d'obtenir l'élimination azéotropique du butanol formé) 10 ml de xylène par petites portions, et nous avons continué le chauffage jusqu'à obtenir 8 ml de distillat.



Spectre d'absorption I.R. de la o.o'xylylborahydrothéophylline.

REFERENCES DU CHAPITRE V

[V- 1] Bellamy (L. J.). — The infrared Spectra of complex Organic Molécules. 1958. John Wiley, édit. New York.

[V- 2] Brotherton (R. J.), Steinberg (H.). — *J. Org. Chem.* (1961), **26**, 4632.

[V- 3] Chissick (S. S.), Dewar (M. J. S.), Maitlis (P. M.). — *J. Am. chem. Soc.* (1959), **81**, 6329.

[V- 4] Chissick (S. S.), Dewar (M. J. S.), Maitlis (P. M.). — *J. Am. chem. Soc.* (1961), **83**, 2708.

[V- 5] Dang (Q. Q.). — *C.R. Acad. Sc. Paris* (1969), **269** *c*, 1562.

[V- 6] Hawthorne (M. F.). — *J. Am. chem. Soc.* (1959), **81**, 5836.

[V- 7] Hawthorne (M. F.). — *J. Am. chem. Soc.* (1960), **82**, 748.

[V- 8] Hohnstedt (L. F.), Pellicciotto. — *Abstr. of Papers*, 137th National Meeting of the American Chemical Society; Cleveland (1960).

[V- 9] Letsinger (R. L.), Hamilton (S. B.). — *J. Am. chem. Soc.* (1958), **80**, 5411.

[V-10] Letsinger (R. L.), Dandegonker (S. H.). — *J. Am. chem. Soc.* (1959), **81**, 498.

[V-11] Neu (R.). — *Tetrahedron Letters* (1962), **20**, 917.

[V-12] Miskel (J. J.). — Ph. D. Thesis; Univ. of Penn. (1960).

[V-13] Niedenzu (K.), Beyer (H.), Dawson (J. W.). — *Inorg. chem.* (1962), **1**, 738.

[V-14] Nyilas (E.), Soloway (A. H.). *J. Am. chem. Soc.* (1959), **81**, 2681.

[V-15] Pailer (M.), Fenzl (W.). — *Monatsh. chem.* (1961), **92**, 1296.

[V-16] Schupp (L. J.), Brown (C. A.). — *Abstracts of Am. chem.;* Meeting Sept. 1955, 48.

[V-17] Silverstein (M.), Bassler (G.). — Identification spectrométrique des composés organiques (1968); Masson édit. Paris.

[V-18] Ulmschneider (D.), Goubeau (J.). — *Chem. Ber.* (1957), **90**, 2733.

[V-19] Zimmer (H.), Andrews (E. R.), Sill (A. D.). — *Arzneim. Forsch* (1967), **5**, 607.

CHAPITRE VI

ESSAIS BIOLOGIQUES

REMARQUES PRELIMINAIRES

Les activités pharmacologiques reconnues aux combinaisons organiques du bore d'une part, les activités depuis longtemps mises en évidence de la théophylline d'autre part devaient inciter à l'étude toxicologique et pharmacodynamique des hydrothéophyllines borées.

Après avoir défini et justifié les techniques d'études adoptées, nous rapportons les résultats obtenus, réunissant dans un tableau comparatif d'ensemble les caractéristiques de toxicité, pour la souris Swiss, des corps que nous avons synthétisés. La symptomatologie des intoxications est décrite.

Doses toxiques (DLO, DL50 et DL100 en 24 heures) sont indiquées ainsi que les temps de crise et la DL50 limite pour chacune des arylborahydrothéophyllines obtenues.

Il a été possible d'aborder l'étude du métabolisme chez la souris Swiss des arylborahydrothéophyllines. L'instabilité des corps étudiés au contact de l'eau, donc du plasma, a rendu cette étude très délicate, aussi les résultats sommaires que nous rapportons n'ont-ils qu'une valeur qualitative, mais ils demeurent significatifs.

1° TECHNIQUES D'ETUDE

a) CHOIX DES ANIMAUX

La nécessité d'étudier les produits synthétisés, tous d'un prix de revient très élevé, impliquait le recours à un animal de petite taille, dont les réponses pourraient cependant être tenues pour significatives. Nous avons choisi la souris, de souche Swiss, soumise dès le sevrage à une alimentation complète (lipides 4 %, protides bruts 20 %, glucides 46 %, cellulose 4 %, matières minérales 10 %), équilibrée en vitamines (vitamines A, B 1, D 3, B 2,

B 6, B 12, PP, acide pantothénique), en matières minérales (CO_3Ca, $[PO_4]CaH$, PO_4K_2H, PO_4Na_2H, SO_4Mg) et en oligoéléments (I, Mn, Fe, Cu, Zn, Co, Co, Al).

Le régime, en élevage et en stabulation, comportait un taux de bore négligeable; ce taux a été contrôlé par spectrographie d'émission et n'est pas une entrave pour les essais métaboliques engagés en raison même de son niveau et de sa régularité. Cependant, les animaux soumis aux épreuves ont été maintenus en régime hydrique, sans alimentation, pendant les 24 heures précédant les essais). Dans ces conditions le bore cesse absolument, même après concentration, d'être décelable par spectrographie d'émission dans l'extrait sec urinaire de 24 heures de 40 animaux.

L'eau a toujours été fournie *ad libitum*.

L'aliment de base étant fourni à volonté, la croissance des animaux, maintenus à 20°, en atmosphère de degré hygrométrique contrôlé, les courbes de croissance des animaux étaient régulièrement satisfaisantes.

Il a été sélectionné pour les essais des femelles de 16 g et des mâles de 18 g, qui ont été isolés par groupes homogènes en observation préalable. Les essais ont ensuite porté sur des quantités sensiblement égales de femelles de 20 à 22 g et de mâles de 23 à 25 g. La séparation des sexes, réalisée suffisamment tôt, a permis d'utiliser régulièrement des femelles non gravides. Des témoins en nombre égal à 20 % des sujets soumis aux essais ont été conservés pendant toute la durée des observations.

La récolte des urines était effectuée sur des sujets groupés par 5 en cages à métabolisme.

b) VOIE D'ADMINISTRATION

En raison de la rapide décomposition hydrolytique des produits essayés, le véhicule d'administration ne pouvait être à base d'eau. Nous avons utilisé de l'huile d'olive pure, exactement neutralisée par lavage à la potasse diluée, puis à l'eau pure, et enfin séchée.

Les solutions huileuses sont préparées extemporanément et administrées à la sonde oesophagienne en une dose unique. Une posologie précise est assurée, exempte de tout reflux, à la condition que le volume injecté soit au maximum de 1,0 ml, la capacité gastrique de la souris de 22 à 26 g ne tolérant pas de volume supérieur à 1,2 ml. Les doses les plus généralement administrées étaient inférieures à 0,8 ml.

Aucun accident mécanique n'a été observé.

Les témoins ont reçu la même quantité d'huile d'olive pure que les sujets traités.

Sujets traités et témoins ont été conservés pendant toute la durée des essais en atmosphère climatisée à 20° ± 2°, en demi obscurité diurne et en obscurité nocturne.

c) DUREE DES OBSERVATIONS

Au cours des déterminations de toxicités par la méthode de Trévan, par dose unique, l'insuffisance des déterminations à échéance de 24 heures a été établie, et en particulier dans le cas des combinaisons organoboriques, plus généralement organo-métalliques. Nous avons donc prolongé nos observations au-delà de 24 heures, de façon à pouvoir observer, le cas échéant, les effets toxiques différés.

Au cours de nos essais préliminaires, nous avions adopté une durée d'épreuve de 90 jours; l'expérience nous a démontré que cette durée pouvait être abaissée à 30 jours, les taux de mortalité n'augmentant plus au-delà du 4e jour. Les auteurs qui ont étudié la toxicité de l'acide borique pour la souris, par voie entérale, en solution aqueuse, et en particulier R. Gout [VI-10] ont montré que les taux de mortalité n'augmentent plus au-delà du 6e jour; le délai de 30 jours apparaît ainsi comme un délai de sécurité.

Le décompte des morts est quotidien. Certains sujets ont été sacrifiés à divers intervalles de temps et immédiatement autopsiés aux fins d'examens anatomopathologiques. Les séries comprenaient pour chaque dose étudiée 10 ou 20 animaux. Quelques témoins ont été également contrôlés en anatomie pathologique. L'ensemble des examens anatomopathologiques, réalisés sous la direction de M. le Professeur Bouissou, avec la collaboration de Mlle C. Voisin, ont porté sur : foie, rein, surrénales, pancréas, cœur et poumons. La fixation a été réalisée au moment même des prélèvements dans le milieu Dubosq-Brazil. Après inclusion à la paraffine, des coupes de 5 μ ont été pratiquées et colorées à l'hématoxyline-éosine.

Des contrôles ont été pratiqués sur des animaux deux mois après le terme des essais afin de déterminer éventuellement la persistance possible de certaines lésions.

Au cours des essais préliminaires et des essais définitifs, comme au cours des observations prolongées au-delà du terme des essais, la symptomatologie présentée par chaque sujet a été notée, si bien que certains effets pharmacodynamiques ont pu être mis en évidence. Toutefois, l'instabilité des arylborahydro-

théophyllines n'a pas permis un screening pharmacodynamique réel et complet, qui ne s'intégrait d'ailleurs pas dans notre plan de travail et eût nécessité une étude d'intoxication expérimentale par doses réitérées, qu'excluaient les quantités de substances synthétisées, forcément limitées en raison de la valeur des réactifs engagés dans leur synthèse.

2° ETUDES SYSTEMATIQUES

a) CRITERES DEFINIS

Le protocole expérimental adopté permet, en raison de la durée des observations, de définir non seulement la DL50 à 24 heures d'échéance, mais aussi de suivre les variations de la DL50 jusqu'au temps de crise, c'est-à-dire jusqu'au moment où, dans chaque série d'essais, le nombre de morts n'augmente plus [VI-7].

Pour chaque corps étudié, ont été en outre déterminées la dose maxima jamais mortelle (d M j m) et la dose minima toujours mortelle (d m t m), valeurs dont la signification est plus aléatoire que celle de la DL50.

Enfin, la dose infraléthale a été régulièrement déterminée.

Les résultats donnés par l'étude du devenir métabolique des arylborahydrothéophyllines suggéraient d'entreprendre l'étude du diaminodiméthyluracile qui avait servi à les synthétiser. Nous avons entrepris cette étude qui a conduit à des résultats inattendus, en ce sens que la toxicité de cette α diamine est apparue relativement faible. Ces résultats ont été obtenus et sont exprimés suivant les mêmes méthodes que celles se rapportant aux arylborahydrothéophyllines.

b) LE DIAMINODIMETHYLURACILE

Afin de pouvoir mieux interpréter les résultats des épreuves de toxicité des arylborahydrothéophyllines, nous avons procédé à quelques déterminations sur le D.A.D.M.U.; bien que ce corps ait été très étudié (brevet tchèque 85 403 du 1er décembre 1955), il n'a fait l'objet d'aucune publication sur sa toxicité.

Afin de conserver aux essais une homogénéité complète et de rendre les résultats comparables, le D.A.D.M.U. a été administré à la sonde oesophagienne en solution à 5 % dans l'huile, bien que sa solubilité dans l'eau soit notable.

Aux doses inférieures à 1 g/kg, l'administration entérale ne détermine aucun signe; les animaux tendent à se grouper, mais conservent des réflexes normaux.

Aux doses voisines de 1 g/kg, il apparaît un certain degré d'excitabilité, cependant que le rythme respiratoire s'accélère.

La dose maxima jamais mortelle en 24 heures se situe à 1,70 g/kg, les mâles et les femelles ayant la même sensibilité. Aux doses voisines de 1,70 g/kg, on observe des crises convulsives cloniques, suivies de phases de prostration, avec accélération du rythme respiratoire.

Pour toutes doses supérieures à 2 g/kg, ces signes s'aggravent; à la dose de 2,38 g/kg lorsque la mort doit survenir, elle apparaît avant 18 heures. A 2,82 g/kg, la mort est très prompte et peut se produire en moins d'une heure. A 4 g/kg on note 20 % de morts en une heure et 100 % en 2 heures.

On n'a jamais observé de mortalité différée; cependant, les sujets rescapés des doses de 50 à 100 % mortelles en 24 heures ou en moins de 24 heures mettent au-delà du temps de crise [VI-7] de 18 à 24 heures pour récupérer un habitus normal.

Quelques sujets, dans les phases initiales de l'intoxication, présentent une ou plusieurs crises convulsives, brèves, qui surviennent au cours de la phase d'immobilisation en groupe et de prostration. Ces crises surgissent indifféremment dans les deux sexes et ne constituent pas des facteurs de pronostic quant à l'évolution vers la mort ou la survie du sujet. Les crises s'accompagnent d'accélération du rythme respiratoire, exceptionnellement de catatonus de la queue. Aux doses supérieures à 3,5 g/kg, de l'ordre de 4 g/kg, déterminant une intoxication suraiguë, les crises cloniques et toniques sont subintrantes et violentes; leur déclenchement est immédiat .

On observe une brève chute thermique (3° environ, rarement 4°, qui atteint son maximum 1 heure après l'administration et s'atténue très vite (entre la 3e et la 4e heure). Cette phase hypothermique est nette aux doses supérieures à 1,5 g/kg; elle est amortie aux doses inférieures à 1 g/kg et non significative à 0,8 g/kg.

Aux doses de 4 g/kg la mortalité en 24 heures est de 100 %, la DL50 en 24 heures étant de 2,5 g/kg. Pour toutes doses comprises entre 2,5 et 3,0 g/kg, on observe non seulement des crises cloniques accusées et fréquentes, mais de plus des crises toniques qui précèdent de peu la mort. Aux doses de 3 à 4 g/kg, la mort peut survenir très vite, en moins de 30 minutes, toujours après de sévères crises toniques terminales. Le rythme respiratoire, au cours de ces intoxications suraiguës, est très accéléré. Le poil, qui n'est pas hérissé, reste sec, mais ce signe n'est pas constant (essais sur un total de 480 souris).

La température centrale des animaux est abaissée pendant la phase de groupement; bien que le rythme respiratoire soit plus ou moins accéléré, aux doses de 1 à 1,2 g/kg, la chute thermique (déterminée sur des animaux ne présentant pas de convulsion) est rapide (parfois nette dès la 15e minute), mais éphémère (moins de 2 heures); son maximum se situe entre la 45e et la 60e minute : il atteint 2° pendant environ 20 minutes, ce qui ne représente pour la souris qu'une hypothermie peu significative (les animaux étant à jeun). A la dose de 1,7 g/kg, l'hypothermie peut durer 2 heures et atteindre à son maximum 4°.

Les animaux survivants récupèrent en général une allure normale, et leur moyenne pondérale reprend sa croissance rapidement; le D.A.D.M.U. ne présente pas d'effets toxiques différés. La mort, qui survient toujours, même aux DL20 à DL30, en 12 à 18 heures, paraît relever surtout d'un mécanisme central, car les examens anatomopathologiques des sujets sacrifiés en cours d'intoxication ou en cours de récupération, ne révèlent aucune lésion, si ce n'est au niveau du foie, où l'on observe une turgescence du protoplasme, sans altération du noyau, qui reste dans sa position centrale; ces lésions hépatiques ne s'observent plus chez les animaux sacrifiés 30 heures après l'administration du D.A.D.M.U. La lésion hépatique s'efface donc au terme de l'intoxication d'une manière complète.

En des délais variant entre 24 à 48 heures après l'administration, tous les survivants reprennent généralement leur poids initial. Au 4e jour, ils paraissent tout à fait normaux, et leur croissance est analogue à celle des témoins.

Les caractéristiques de toxicité sont les suivantes pour la voie d'administration adoptée :

	En g/kg
Dose maxima jamais mortelle en 24 heures	1,68
DL50 en 24 heures	2,59
Dose minima toujours mortelle en 24 heures	4,00
Dose infraléthale	1,68
Temps de crise	18 heures

Le devenir métabolique a été étudié avec la collaboration de Mlles Cahuzac et Genolini, sur des souris de 23 à 28 g ayant reçu 1 g/kg de D.A.D.M.U., avec témoins soumis à l'ingestion de la quantité correspondante d'huile d'olive neutralisée servant de véhicule. Les urines des animaux traités sont rougeâtres, mais ne contiennent ni sang ni hémoglobine : leur *p*H est de 6,2 à 6,4.

La chromatographie en couche mince sur gel de silice H Merck, activé 30 minutes à 110°, a été réalisée avec les solvant et révélateur ci-dessous indiqués :

Solvant	Méthanol	50 ml
	Chloroforme	130 ml
	Ammoniaque N	10 ml
Révélateur	p. diméthylaminobenzaldéhyde	0,30 g
	Ethanol absolu	30 ml
	n Butanol	180 ml
	Acide chlorhydrique (d = 1,19)	3 ml

La solution de référence de D.A.D.M.U. avait été préparée à 0,2 % (g par millilitre) dans de l'éthanol absolu.

Les urines (mélange provenant de 10 animaux) sont déprotéinées par 3 fois leur volume d'alcool absolu et centrifugation.

Les plaques sont examinées en lumière ultraviolette ($\lambda = 254$ mμ). La solution de D.A.D.M.U. de référence donne à l'examen direct 3 spots fluorescents, de Rf égaux à 0,56 - 0,67 et 1,0. Après pulvérisation du réactif apparaît un spot jaune orangé de Rf = 0,76, d'une grande intensité; on observe également 2 autres spots plus légers (0,50) également présents dans les urines de souris traitées à l'éthanol seul.

Il y a certainement un passage massif de D.A.D.M.U, dans dans l'urine de la souris. Aucun autre spot n'est venu signaler (soit en UV, soit après action des réactifs) la présence de dérivés de conjugaison du D.A.D.M.U. dont nous n'excluons cependant pas la présence possible. Le but de ces essais se limitait à reconnaître si le D.A.D.M.U. se retrouvait en nature dans l'urine.

c) LES ACIDES ARYLBORONIQUES

Les acides méthyl et méthoxyphényl boroniques ont été étudiés de 1958 à 1968 par P. Gayrel [VI-9], R. Gout [VI-10], Bonnel-Pene [VI-1], etc.

Leur toxicité est connue et nous nous référons aux études des auteurs ci-dessus signalés.

d) LES ARYLBORAHYDROTHEOPHYLLINES

Phénylborahydrothéophylline.

Aux doses inférieures à 0,30 g/kg, on n'observe aucune perturbation des animaux.

Trente minutes après l'administration de doses égales ou supérieures à 0,40 g/kg, l'activité motrice habituelle des souris est nettement diminuée. Les animaux se groupent et se serrent les

uns contre les autres. Le poil est hérissé, les mâchoires sont animées de mouvements saccadés de mâchonnement. Les réflexes à la pression mécanique et à la douleur sont normaux.

On observe chez tous les sujets une mydriase, qui s'accompagne chez certains d'une saillie plus ou moins accusée du globe oculaire, donnant l'impression d'une hypertension du globe oculaire.

Ces signes d'intoxication, parfois très profonds, persistent de 4 à 6 heures; peu à peu, la motricité normale se rétablit et après 18 heures il semble que les animaux traités à faible dose aient entièrement récupéré un état normal.

Cette symptomatologie est nette pour toutes doses comprises entre la maxima jamais mortelle en 24 heures, soit 0,50 g/kg, et la DL100 en 24 heures, soit 1,18 g/kg. La mydriase avec saillie du globe oculaire s'observe surtout aux doses supérieures à la DL50 en 24 heures, soit 0,66 g/kg.

Le groupement des animaux et le hérissement du poil, survenant précocement, nous ont incité à rechercher un trouble éventuel de la régulation thermique. Avec une microsonde thermométrique, nous avons effectivement observé une chute thermique brève (durée maxima 5 heures), mais intense : en moyenne de 4,5° chez les femelles et de 5,5° chez les mâles. Le maximum d'hypothermie se situe au bout de 30 minutes, la remontée à la normale thermique correspond au retour à l'habitus normal : dissociation des groupes et reprise de l'activité motrice spontanée habituelle. A la 24e heure, tous les survivants ont une température normale.

La DL100 en 24 heures, soit 1,18 g/kg, peut déterminer la mort rapidement, en 30 à 50 minutes. Pour les doses voisines de 1 g/kg, la mort peut survenir promptement en 60 à 80 minutes; les survivants à ces doses élevées ne se déplacent que difficilement et chancellent avant de récupérer leur habitus normal, au bout de quelques heures. A 1,40 g/kg, la mort est très rapide; elle survient dans un coma silencieux, sans aucun spasme.

Aucun symptome tardif d'intoxication ne se manifeste.

Les examens anatomopathologiques pratiqués sur 4 lots de 2 mâles et 2 femelles, ayant reçu de 0,25 à 0,50 g/kg de produit et sacrifiés 24 heures, 2 jours, 4 jours et 8 jours après l'administration (soit un ensemble de 16 animaux en nombre égal des deux sexes) ne révèlent aucune lésion organique spécifique. Seules 2 femelles, ayant reçu 0,35 g/kg et sacrifiées après 24 heures, présentent des altérations du parenchyme hépatique : le cytoplasme des hépatocytes s'hypertrophie, devient optiquement vide, tandis que le noyau demeure inaltéré en position centrale.

Afin d'apprécier les lésions à longue échéance qui pourraient apparaître à retardement (bien qu'aucune lésion grave n'ait été reconnue au cours des phases aiguës), les organes d'animaux survivants aux doses produisant des pourcentages de mortalité de l'ordre de 40 à 80 % ont été examinés 30 jours après l'administration : aucune lésion organique n'a pu être décelée.

En résumé, même aux doses pouvant déterminer des pourcentages élevés de mortalité et des intoxications profondes, aucune lésion anatomopathologique grave n'a été observée dans les organes examinés.

Tolylborahydrothéophyllines

Dérivé ortho

Les doses inférieures à 0,79 g/kg ne déterminent aucune mortalité et ne font apparaître que des signes mineurs : immobilisation passagère, hérissement du poil, regroupement. De 0,79 à 1,09 g/kg l'intoxication provoque des taux croissants de mortalité et toujours des signes nets, qui frappent tous les animaux, même ceux destinés à survivre. On observe un ternissement rapide du poil, qui paraît imprégné d'une abondante sécrétion sudorale; ce phénomène dure environ de deux à quatre heures. A partir de la 5e heure le poil sèche, mais demeure terne, comme aggluti né.

Les mouvements respiratoires sont accélérés pendant la phase aiguë d'hypersécrétion cutanée; les réflexes au toucher ou au bruit sont diminués, les paupières mi-closes. Cet état de prostration cesse de la 18e à la 24e heure pour les sujets destinés à survivre; il s'aggrave pour les sujets destinés à succomber : la somnolence évolue vers le coma et la mort survient silencieusement. Les mâles paraissent plus éprouvés que les femelles.

Ces signes d'intoxication aiguë s'accompagnent d'une chute thermique pouvant être forte et atteindre 7°, 45 minutes après l'administration. Cette chute thermique, pour les doses de l'ordre de 1 g à 1,2 g/kg est durable : le rétablissement de la température normale peut exiger 18 heures. Les sujets destinés à succomber demeurent en hypothermie jusqu'à la phase agonique. Le temps de crise est relativement élevé : 4 jours.

La DL 50 est de 1,0 g/k en 24 heures et ne s'abaisse pas sensiblement au temps de crise. Le processus pouvant déterminer la mort est lent à se dérouler. Le phénomène de transpiration massive pouvant être en corrélation avec ce déroulement nous

avons examiné les variations concomitantes de la diurèse et corrélativement l'absorption d'eau pendant la phase décisive de l'intoxication.

On remarque sur les animaux placés en cage à métabolisme une brusque et massive diminution de la diurèse qui, normalement plus active chez les mâles que chez les femelles s'abaisse de 90 %. Les urines, très rares, sont très fortement colorées; elles ne renferment pas de sang. Leur pH (moyenne) passe de 5,4 à 4,7. Ces faits sont déjà nettement observés à la dose de 0,80 g/kg, — donc à une dose ne déterminant qu'un très faible pourcentage de mortalité; ils s'observent également à la dose de 0,70 g/kg, dose jamais mortelle.

La phase d'oligurie très accusée ne conditionne aucune lésion définitive, puisque son apparition très générale, n'empêche pas une récupération totale des survivants, qui progressivement reprennent une diurèse normale. A la phase d'oligurie correspond une phase de polydypsie, plus marquée pour les femelles que pour les mâles. Cette polydypsie compensatrice explique pourquoi nous n'avons pas observé de variation pondérale marquée au cours de la phase aiguë de l'intoxication (10 à 48 heures).

Le sulfate d'atropine, à dose de 1 mg/kg s.c., entrave ou supprime la transpiration massive, sans modifier sensiblement l'oligurie.

Le temps de crise élevé implique une récupération lente des survivants; cependant au-delà de ce délai de 4 jours la reprise pondérale est progressive et régulière : les animaux s'alimentent bien et leur croissance paraît normale.

Les examens anatomopathologiques reflètent bien d'une part la phase d'oligurie aiguë, avec urines fortement colorées, d'autre part la possibilité de récupération complète.

Le parenchyme hépatique présente des lésions nettes, mais dont la durée n'excède jamais les 24 premières heures de l'intoxication. Ces lésions sont légères et atypiques : le cytoplasme des hépatocytes s'hypertrophie, il devient optiquement vide, mais le noyau ne présente aucune altération. Tous les prélèvements hépatiques postérieurs à 24 heures d'évolution offrent une apparence normale.

Le rein est très nettement lésé : les tubulopathies proximales sont fréquentes et accusées, les noyaux son profondément altérés. témoins d'une néphropathie aiguë. Les mâles paraissent plus atteints que les femelles. Mais ces lésions rénales sont réversibles et tous les animaux sacrifiés 15 ou 21 jours après l'administration ne présentent aucune lésion.

On peut donc conclure que le dérivé orthotolyl détermine une hépatonéphrite, à lésions prépondérantes. Cette hépatonéphrite est brutale, à phase aiguë très précoce, mais sans perpétuité lésionnelle (essais sur 24 animaux); cette hépatonéphrite ne s'accompagne d'aucune autre lésion microscopique sur le pancréas, les surrénales, le poumon et le cœur.

Dérivé méta

La dose seuil d'action toxique est du même ordre que celle observée avec l'isomère ortho : la DLO se situe à 0,79 g/kg. Au-dessus de ce seuil, on observe des effets toxiques progressivement accusés à mesure que les doses administrées s'élèvent. Les premiers exitus apparaissent à la 3e heure.

En 24 heures la DL 50 se situe à 1,18 g/kg. Le temps de crise est au plus égal à 18 heures.

La symptomatologie est caractérisée par une immobilisation précoce, un groupement des animaux dont le pelage se ternit, puis se mouille nettement. L'oligurie s'établit avec accroissement notable du volume d'eau ingérée; ces signes sont moins accusés et moins durables que les symptômes homologues déterminés par le dérivé ortho.

On observe un abaissement thermique dont le maximum, de l'ordre de 6° à 6° 5, est atteint à la 45e minute; à la dose de 0,80 g/kg la durée totale de la phase hypothermique n'excède pas 6 heures.

Les divers symptômes observés sont plus accusés aux doses comprises entre 1,12 et 1,59 g/kg.

Aux faibles doses (0,79 à 1,10 g/kg), la récupération pondérale des survivants est rapide : elle est complète en 5 à 6 heures. Aux doses supérieures, la chute du tonus musculaire observée est plus durable, elle se poursuit par un état de prostration profond, avec accélération du rythme respiratoire : la détresse des mouvements respiratoires compense la diminution de leur amplitude liée à la détresse musculaire. La mort est silencieuse dans un coma en profonde hypothermie.

Aux faibles doses, la récupération motrice des survivants s'effectue 5 à 6 heures après l'ingestion. Aux doses plus élevées elle nécessite deux jours environ, après lesquels la croissance redevient normale.

Les examens anatomopathologiques font apparaître des lésions hépatiques et rénales (surtout tubulopathies proximales) tout à fait analogues à celles observées avec l'isomère ortho, mais légèrement moins marquées. Ces lésions sont transitoires; les lésions

hépatiques s'effacent les premières en moins de 48 heures. Dix-sept sujets, des deux sexes, ont été sacrifiés 15 et 27 jours après l'administration; les lésions rénales n'ont été visibles que sur 5, au niveau des tubes proximaux elles avaient presque complètement disparu. Il n'y a donc pas de séquelles durables à l'hépatonéphrite observée.

Dérivé para

Toujours suivant le même protocole expérimental, les essais d'intoxication par le dérivé para ont fait apparaître une symptomatologie plus discrète, se traduisant par un relèvement des DL O, DL 50 et DL 100 par rapport aux isomères ortho et para.

Des doses de l'ordre de 0,80 g/kg font apparaître rapidement une diminution de la motricité spontanée, avec tendance des animaux au groupement et hypothermie légère.

Des doses de l'ordre de 1,0 g/kg déterminent de la somnolence, avec diminution de la réflectivité au choc et à la douleur, sans diminution marquée du tonus musculaire. Le rythme respiratoire n'est pas légèrement accéléré. A ces doses, à la 40-45e minute, la température centrale s'abaisse de 3° environ; la régulation thermique est rétablie à la 6e heure.

Le poil se hérisse et se ternit, mais ne se mouille pas : la transpiration massive n'apparaît pas.

La diurèse est cependant nettement diminuée, d'environ 30 à 40 %, mais on n'observe pas l'oligurie si accusée que déterminent les isomères ortho et méta.

Les examens anatomopathologiques pratiqués, après 24 heures, 2, 4 et 8 jours ne montrent que des lésions d'hépatonéphrite extrêmement discrètes. A la 3e semaine, des examens réalisés sur 12 animaux ayant reçu 0,80 g de produit ne permettent de déceler aucune lésion hépatique ou rénale.

Ainsi, aussi bien l'observation du syndrome d'intoxication que les réponses des examens anatomopathologiques permettent de conclure en faveur de l'isomère para à une agressivité nettement moins asccusée que celle des isomères ortho et para. D'ailleurs la DL 50 en 24 heures s'élève à 1,27 g/kg et la maxima toujours mortelle au temps de crise est de 2,0 g/k.

Les caractéristiques de toxicité pour les trois isomères tolyl sont réunies dans le tableau d'ensemble de la page.

Anisylborahydrothéophyllines

Dérivé ortho

L'orthoanisylborahydrothéophylline ne détermine pour toute dose comprise entre 0,50 à 0,60 g/kg aucune réaction perceptible,

sinon une légère diminution de la motricité. De 0,60 à 0,80 g/kg on observe un engourdissement, avec tendance au groupement.

La DLO en 24 heures se situe à 0,89 g/kg; les signes d'intoxication ci-dessus décrits apparaissent alors promptement, en 30 minutes environ; ils sont de plus en plus accusés à mesure que les doses engagées sont de plus en plus élevées.

A la DL 50 en 24 heures, soit 1,19 g/kg, on observe une chute du tonus musculaire, avec accélération respiratoire. Les signes sont prompts à s'exprimer, mais la mort ne survient qu'au bout de six heures environ.

A la DL 100 en 24 heures, la mort peut survenir en 4 à 6 heures, mais les résultats ne s'expriment complètement qu'en 12 à 15 heures. Les animaux ont une respiration accélérée, mais d'amplitude réduite. Le tonus musculaire est très abaissé, mais la sensibilité au choc et à la douleur persistent. Il n'y a ni mydriase, ni saillie du globe oculaire, les paupières restent mi-closes. La mort est silencieuse, dans un coma profond.

Le groupement des animaux, poil hérissé, nous a incité à contrôler leur température centrale. Celle-ci, aux doses voisines de la DLO, s'abaisse en 1 heure de 3° à 3° 5, cet abaissement se maintient stationnaire en général pendant 2 heures, puis la température remonte et redevient normale au bout de 5 heures. Sans être massive à la DLO l'hypothermie est prolongée. A doses supérieures à la DLO en 24 heures, l'hypothermie est plus profonde, mais elle n'est plus alors un signe d'effet pharmacodynamique d'interprétation simple et significative (cette remarque est générale pour tous les corps étudiés suivant la technique du thermocouple Ellat RM 4).

Le temps de crise est de 15 heures.

Les examens anatomopathologiques ont été pratiqués sur des animaux des 2 sexes, sacrifiés après des délais de 2 h, 4 h, 24 h, 2 jours, 4 jours, 10 jours, les doses administrées étant de 0,80, 1,00 et 1,6 g/kg.

A l'examen macroscopique d'autopsie, sur certains sujets le foie apparaît pâle (3 fois sur 8 pour les échéances de 24 heures). L'examen microscopique révèle des altérations diffuses des hépatocytes : le cytoplasme turgescent semble refoulé contre la membrane cellulaire, le noyau restant en position centrale. Ces signes hépatiques sont plus accusés à échéance de 11 heures.

A échéance de 48 heures, les lésions hépatiques sont moins accusées qu'à échéance de 24 heures; le cytoplasme hépatocytaire est moins turgescent, mais il renferme des microvacuoles assez nombreuses et chromophobes, le noyau restant toujours inaltéré.

Ces signes de souffrance des hépatocytes ne se retrouvent plus chez les animaux sacrifiés au 4e, 10e et 18e jour, pour lesquels tous les organes examinés apparaissent normaux.

Dérivé méta

Le seuil non mortel en 24 heures s'élève à 1,3 g/kg (ce qui est sensiblement 4 fois supérieur à DL 50 de la phénylborahydrothéophylline). Au-dessous de ce niveau de dose, on observe un engourdissement assez prompt à s'établir, mais peu durable, l'animal récupérant rapidement son tonus et ses réflexes de curiosité; mais 2 ou 3 heures après, les animaux tendent à se grouper, les paupières mi-closes. Cette phase secondaire se dissipe sans séquelle et en 18 à 48 heures les animaux ont entièrement retrouvé leur tonus et leur mobilité.

Aux doses comprises entre 1,3 g/kg et 1,7 g/kg, les réactions initiales apparaissent en moins de 10 minutes : le rythme respiratoire est accéléré, le tonus musculaire est déprimé, les animaux tendent à se grouper, ils se déplacent difficilement, les pattes postérieures s'étirent, écartées et flasques. Les paupières sont normalement ouvertes et les pupilles en mydriase. On observe une vasodilatation périphérique. Les animaux destinés à mourir tombent en décubitus latéral, leur reflexivité est très diminuée et les paupières sont closes. Peu avant la mort, ils sont très refroidis, paraissent animés de frissons, ils s'agitent et tout en demeurant en décubitus latéral présentent des mouvements rythmés des pattes (pédalage).

La tendance au groupement incite à rechercher les perturbations de la thermorégulation. Aux doses de l'ordre de 0,80 g/kg, inférieures à la d M j m en 24 heures, la chute atteint son maximum en 45 minutes, elle est faible et ne dépasse pas 2° à 2° 5; le retour à la température normale s'effectue en 3 à 4 heures.

A dose de 1,3 g/kg, la chute thermique atteint son maximum, 4° 5 à 5° 0, au bout de 60 minutes, le retour à la normale s'effectuant en 6 à 7 heures.

Ainsi, si le seuil des doses mortelles en 24 heures et la DL 50 en 24 heures sont relativement élevées, le temps de crise étant de 24 heures, une symptomatologie toxique riche en signes particuliers s'observe : mydriase, chute en décubitus latéral avec pédalage, allongement de la phase toxique. La récupération toutefois s'accomplit de façon complète après 2 à 4 jours.

Les examens anatomopathologiques permettent de retrouver les lésions hépatiques décrites pour l'isomère orthométhoxylé. Sur les sujets ayant reçu de 1 à 1,5 g/k, les altérations hépatocy-

taires sont nettes sur tous les animaux sacrifiés de la 4e à la 24e heure. Ce n'est qu'au-delà du 4e jour que l'aspect du foie se retrouve normal; 13 animaux sacrifiés 15 jours après l'administration présentent des organes entièrement normaux.

Dérivé para

L'accélération respiratoire et une légère saillie du globe oculaire sont les signes initiaux de l'intoxication; les animaux s'étirent, pattes extérieures en extension, puis se groupent et s'immobilisent; ils gémissent légèrement. Cette phase de prostration est primitivement entrecoupée de brèves périodes d'agitation spasmodique de plus en plus espacées. Le coma s'installe progressivement chez les sujets destinés à succomber, avec cependant de courtes phases d'agitation de la queue (signe qui n'a pas été observé avec les autres dérivés étudiés). Les réflexes au bruit et au choc sont maintenus jusqu'au coma terminal.

Au moment de l'immobilisation, la chute thermique s'amorce pour atteindre au bout d'une heure son maximum : 4 à 5°; elle est très prolongée : la température ne redevient normale qu'après 5 heures. Cette crise hypothermique présente une durée plus grande que celle observée avec le dérivé phényl.

Les premiers signes de l'intoxication aux doses inférieures à 1,07 g/kg n'apparaissent qu'au bout de 4 à 5 heures. A la dose de 1,07 g/kg, qui est la maxima jamais mortelle, les signes ne se manifestent qu'à la 3e ou 4e heure; les premiers exitus pour les doses de 1,10 g/kg s'observent à la 4e heure. Même aux doses voisines de la DL 50 en 24 heures, aucun exitus ne se décompte avant la 4e heure. A la minima toujours mortelle en 24 h, qui est de 1,52 g/kg, on n'observe pas de mortalité précoce comparable à celle déterminée par le dérivé phényl.

La DL 50 en 24 heures est de 1,22 g/kg, la dose infraléthale de 0,93 g/kg, le temps de crise est de 26 heures.

Les survivants récupèrent lentement mais complètement. Il n'y a pas de lésion histologique tardive; en phase aiguë par contre, on observe les atteintes hépatiques déjà signalées pour les dérivés homologues.

Oo'xylylborahydrothéophylline

Suivant toujours le même protocole, l'administration de l'oo'xylylborahydrothéophylline a conduit, avec des réactions symptomatiques amorties, à fixer la dose maxima jamais mortelle en 24 h à un niveau nettement plus élevé que celui atteint par

les homologues phényl ou tolyl : à 1,36 g/kg cette valeur est légèrement supérieure à celle observée pour le dérivé méthoxyphényl, qui était de loin le dérivé le moins toxique de la série méthoxy.

La DL 50 en 24 heures est elle-même plus élevée et se situe à 2,10 g/kg, ce qui est la plus haute DL 50 observée dans toute la série mise en expérience. On doit considérer cette DL 50 comme bien plus significative que la d.M.J.M.

La dose minima toujours mortelle en 24 heures est de l'ordre de 2,95 g/kg, et cette donnée apporte un troisième test de moindre toxicité, par rapport en particulier au dérivé phényl.

La symptomatologie par contre demeure tout à fait analogue à celle décrite pour les dérivés homologues; le temps de crise est de 3 jours. Les premiers signes n'apparaissent qu'au bout d'une heure; l'engourdissement et le regroupement des animaux s'accompagnent d'une hypothermie, au maximum de 4°, apparaissant progressivement après la 1re heure et se prolongeant 4 à 5 heures. Les animaux destinés à mourir présentent un degré variable d'exophtalmie, avec pour un petit nombre un accroissement des sécrétions lacrymales. Les deux sexes sont également touchés et récupèrent avec la même vitesse. Pour tous les survivants cette récupération, assez prompte, paraît s'effectuer d'une manière complète, ainsi qu'en témoignent les courbes de croissance.

Les examens anatomopathologiques, malgré la phase oligurique qui marque le début de la symptomatologie apparente, ne révèlent aucune lésion rénale durable; par contre le foie est lésé au cours de l'intoxication, les lésions des hépatocytes sont analogues à celles observées avec les autres arylthéophyllines étudiées, elles sont un peu moins accusées, mais légèrement plus prolongées.

Caractéristiques de toxicité pour la souris swiss
(voie entérale) — (en g/kg)

	Phényl	Tolyl			Méthoxy			oo'xylyl
		o	m	p	o	m	p	
DMJM 24 h	0,35	0,79	0,79	0,84	0,89	1,30	1,0	1,36
DL 50 24 h	0,66	1,00	1,12	1,27	1,19	1,70	1,22	2,10
DmTM 24 h	1,18	1,41	1,59	2,0	1,78	2,18	1,52	2,15
Temps de crise	18 h	2 j	18 h	18 h	18 h	1-2 j	1-2 j	3 j
Infraléthale	0,35	0,79	0,79	0,84	0,89	1,30	0,93	1,32
DL 50 limite	0,66	0,96	1,12	1,27	1,19	1,68	1,21	1,98
Dose toujours mortelle au temps de crise	1,18	1,26	1,59	2,0	1,78	2,18	1,54	3,05

3° DEGRADATION METABOLIQUE

Le devenir métabolique des arylborahydrothéophyllines est étroitement conditionné par leur hydrolyse. Il est intéressant à considérer dans la mesure même où il reflète in vivo cette dégradation moléculaire si prompte à s'accomplir in vitro.

Les urines des Souris ayant ingéré des arylborahydrothéophyllines, récoltées dans des cages à métabolisme, présentent, très rapidement après l'administration au niveau de la DL O, les réactions caractéristiques de l'acide borique libre, Nous avons suivi strictement le protocole expérimental exposé dans la thèse de M^me^ Bonnell-Pene, et mis en évidence les métabolites aryliques dont l'hydroxydéboronation détermine régulièrement la production aux dépens des acides arylboroniques [VI-1].

Il y a lieu de signaler que le dérivé à masse moléculaire la plus faible (PM = 255,8) se métabolise beaucoup plus vite que les dérivés à masses moléculaires plus forte (283,5 et 285,5). Nous ne pensons pas que cette différence minime entre les poids moléculaires soit déterminante; la vitesse de dégradation nous paraît plutôt en relation avec la différence de stabilité : la phénylborahydrothéophylline subit hydrolyse ou alcoolyse beaucoup plus rapidement que l'oo'xylylborahydrothéophylline.

Ainsi la vitesse de passage dans l'urine de l'acide borique libre, test le plus significatif du métabolisme réalisé, est très grande pour le dérivé phényl. Soit par spectrographie [VI-13], soit par la réaction à la curcumine [VI-8 et 16], l'acide borique est déce-

lable dans l'urine 30 minutes après l'ingestion de ce dérivé phénylé; avec le dérivé xylyl, l'acide borique apparaît au bout d'environ 2 heures. L'acide xylylboronique se retrouve dans l'urine en bien plus grande quantité que l'acide phénylboronique qui subit avec plus d'intensité l'hydroxydéboronation d'AINLEY et CHALLENGER.

Les dérivés tolyl et méthoxy ont un comportement métabolique analogue et se situent bien entre les deux extrêmes phényl et xylyl.

Sans nous appesantir davantage sur ces données, nous insistons sur la régularité avec laquelle se manifeste le parallélisme entre l'activité chimique, la toxicité et les processus métaboliques dans cette série homogène des arylborahydrothéophyllines.

DISCUSSION

En raison de leur instabilité vis-à-vis de l'eau, on peut considérer que les arylborahydrothéophyllines ne subsistent dans le milieu intérieur que pendant des temps très courts.

Un premier stade d'action biologique appartient spécifiquement à la molécule engagée, la durée de ce stade varie avec la stabilité et la vitesse d'absorption. Puis les produits d'hydrolyse de la molécule interviennent et enfin les dérivés de métabolisme.

1° Les premiers stades de l'intoxication reflètent bien la réactivité des molécules, plus grande pour le dérivé phénylé que pour le dérivé oo'xylyl. Ce parallélisme se dégage de la valeur absolue de la toxicité, de l'apparition des premiers symptômes de l'intoxication aiguë, de la présence dans les urines de l'acide borique libre, témoin du métabolisme, ainsi que de celle du phénol, des crésols, des éthers monométhyliques, des diphénols, du xylénol, associés à leurs conjugués.

Nature du copule arylique	Délai d'apparition des premiers signes d'intoxication	Délai des premiers exitus à la DL 50 24 h	Temps de crise	Délai d'apparition de $B(OH)_3$ dans les urines
Phényl	30 mn	2 h	18 h	30 mn
Tolyl	45 mn — 2 h	3 h à 4 h	18 h à 2 j	30 mn à 1 h
Anisyl	1 h à 2 h	4 h à 6 h	15 h à 2 j	30 mn à 1 h
Xylyl	2 h	15 h	3 j	3 h

2° Si les premiers stades de l'intoxication se manifestent à des vitesses variables, la symptomatologie s'uniformise très vite et apparaît comme une résultante d'effets dus au diaminodiméthyluracile et aux acides arylboroniques eux-mêmes.

On n'observe au cours des intoxications aiguës le stade diaminouracile que de façon extrêmement fugace : les convulsions que donne le produit utilisé à l'état pur ne se manifestent pas; l'agitation initiale est très brève et fait rapidement place à une symptomatologie du type arylboronique : groupement des animaux, hypothermie, et aux doses mortelles coma silencieux.

Copule aromatique	Masse moléculaire	Teneur en B %	DL50 en 24 heures	Vitesse d'hydrolyse
Phényl	255,8	4,23	0,66	Grande
Tolyl	269,8	4,00	1,06 à 1,27	Grande
Anisyl	285,8	3,78	1,18 à 1,70	Grande
oo'Xylyl	283,8	3,80	2,10	Modérée

Toutefois les acides arylboroniques et l'acide borique qui en résulte ne sont pas seuls responsables des symptômes observés : la phase oligurique paraît liée à la nature même des arylborahydrothéophyllines; elle affecte plutôt l'allure d'un stress éphémère, puisqu'elle ne laisse pas de signature histopathologique rénale.

Le tableau comparatif des DL50 et des teneurs en bore montre bien que la toxicité générale n'est pas liée à la quantité absolue d'élément bore administré.

REFERENCES DU CHAPITRE VI

[VI- 1] Bonnel-Pene. — Thèse Doctorat en Pharmacie (Etat). Toulouse (1969).
[VI- 2] Caujolle (F.), Bergal (G.). — *C. R. Acad. Sci. Paris* (1949), **228**, 1249.
[VI- 3] Caujolle (F.), Bergal (G.). — *C. R. Acad. Sci. Paris* (1949), **228**, 1516.
[VI- 4] Caujolle (F.), Bergal (G.). — *C. R. Acad. Sci. Paris* (1950), **230**, 1101.
[VI- 5] Caujolle (F.), Bergal (G.). — *C. R. Acad. Sci. Paris* (1950), **231**, 1550.
[VI- 6] Caujolle (F.), Bergal (G.). — *C. R. Acad. Sci. Paris* (1951), **232**, 109.
[VI- 7] Caujolle (F.), Meynier (D.). — *Bull. Acad. Méd. Paris* (1957), **17**, 362.
[VI- 8] Fabre (R.), Truhaut (R.), Nguyen-Phu-Lich. — *C. R. Acad. Sci. Paris* (1959), **249-I**, 490.
[VI-9] Gayrel (P.). — Thèse Doctorat en Pharmacie (Etat). Toulouse (1954).
[VI-10] Gout (R.). — Thèse Doctorat en Pharmacie (Etat). Toulouse (1968).
[VI-11] Le Reste. — Thèse Doctorat en Pharmacie (Etat). Nantes (1968).
[VI-12] Oustrin-Lapuyade (M. L.). — Thèse Doctorat en Pharmacie (Université). Toulouse (1958).
[VI-13] Pitet (G.), Oustrin (J.), Clavel (M. J.), Caujolle (R.). — 8e Congrès internat. Soc. Pharm. Médit. Latine. Grenade (1968).
[VI-14] Soloway (A. H.). — *Boron compounds in cancer therapy - in Progress in Boron chemistry* - Steinberg, Mc Closey - Pergamon-Press (1964), p. 203-234. (Bibliographie).
[VI-15] Torssell (K.). — *The Chemistry of Boronic and Borinic Acids in Progress in Boron Chemistry* - Steinberg, Mc Closey - Pergamon Press (1964), p. 369-416. (Bibliographie).
[VI-16] Truhaut (R.), Nguyen-Phu-Lich. — *Ann. Biol. clin.* (1965), **23**, 83.
[VI-17] Truhaut (R.), Bondene (C.), Nguyen-Phu-Lich. — *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1966), **8**, 2551.
[VI-18] Zimmer (H.) et coll. — *Naturwissenchaften* (1960), **16**, 378.
[VI-19] Zimmer (H.), Atchley (R.). — *Arzneim. Forsch.* (1966), **16**, 341.
[VI-20] Zimmer (H.), Andrews (E. R.), Sill (A. D.). — *Arzneim. Forsch.* (1967), **17**, 607.

CONCLUSIONS GENERALES

1. Une étude physicochimique des liaisons bore-azote et bore-carbone a été entreprise en préface d'un inventaire des combinaisons organoboriques. La grande diversité des édifices moléculaires organoboriques est présentée comme résultante de la structure électronique si particulière du bore.

2. Un essai de classification des composés hétérocycliques contenant à la fois bore et azote est proposé; cet essai, fondé sur le type de liaison bore-azote réalisé, conduit à définir trois groupes.

Le premier groupe réunit les composés dans lesquels le bore est lié à l'azote par une liaison donneur-accepteur.

Le deuxième groupe comprend les composés dans lesquels le bore est lié à l'azote par laison de covalence normale, à laquelle se superpose un degré variable de liaison de coordination, à caractère partiel de double liaison.

Le troisième groupe assemble des dérivés dans lesquels le caractère double liaison est renforcé par des possibilités de conjugaison, déterminant la pseudo-aromaticité des cycles.

La classification proposée permet de sérier un ensemble très disparate de dérivés très nombreux, que la synthèse organique a permis d'atteindre sans plan d'ensemble préalable, un peu au hasard de la stabilité des édifices moléculaires pressentis.

3. En vue de la synthèse d'homologues monoborés de la théophylline, il a été nécessaire d'étudier le diamino-5,6 diméthyl-1,3 uracile, corps déjà obtenu en 1900 par Traube. La purification de ce corps, l'étude de ses propriétés physiques et chimiques, en particulier de ses formes tautomériques, de son intérêt en chimie analytique, ont été développées.

4. Les synthèses des borahydrothéophyllines concernées par notre étude appelaient la préparation des esters n-butyliques de divers acides arylboroniques; ces esters, pour la plupart, n'avaient pas encore été obtenus. Nous avons ainsi préparé 8 arylboronates butyliques dont trois nouveaux, qui ont été isolés à l'état pur.

5. La méthode adoptée pour la synthèse des arylborahydrothéophyllines s'est inspirée étroitement de celle de Zimmer et coll., elle-même adaptée de Letsinger et Hamilton. Le recours aux esters butyliques nous a permis de perfectionner cette méthode, en améliorant son rendement, tout en réduisant le temps nécessaire aux condensations. Les condensations ont tou-

jours été effectuées dans le xylène bouillant à des températures de l'ordre de 135° C et en atmosphère d'azote ou d'argon. L'isolement et la purification proposés ont conduit à des composés bien définis, dont sept entièrement nouveaux :

— Orthotolylborahydrothéophylline;
— Métatolyl —
— Paratolyl —
— Orthométhoxy —
— Métaméthoxy —
— Paraméthoxy —
— Oo'xylyl —

Les propriétés physiques (spectres UV, IR et RMN) de ces substances ont été déterminées. En outre, les propriétés chimiques générales ont été définies.

Le groupe des arylborahydrothéophyllines est très homogène. Toutes ces substances sont rapidement décomposées par l'eau, les alcools et l'acétone; toutefois les substitutions ortho ralentissent légèrement l'hydrolyse : le dérivé oo'xylyl est le plus stable des dérivés préparés.

Tout le groupe possède même à froid un caractère réducteur très net.

6. Il nous a paru intéressant de déterminer la toxicité immédiate pour la souris des divers produits préparés et suivre leur métabolisme après administration par voie entérale. Les critères de toxicité adoptés ont fait apparaître une agressivité maxima pour la phénylborahydrothéophylline, une agressivité minima pour l'oo'xylylborahydrothéophylline.

Le métabolisme est orienté par l'hydrolyse, qui fait apparaître très rapidement dans l'urine des sujets traités : le diaminodiméthyluracile et l'acide borique, accompagné à plus longue échéance des phénols issus de l'hydroxydéboronation des acides arylboroniques libérés par l'hydrolyse; ces phénols apparaissent à l'état libre ou conjugué.

Le dérivé oo'xylyl se métabolise le moins vite.

La relation structure chimique - activité biologique ainsi définie présente également, du point de vue symptomatologique, une homogénéité qui méritait d'être soulignée : à la similitude chimique de groupe correspond la similitude des effets biologiques propres à chacun de ses composants, les particularités envisagées se retrouvant très fidèlement : le dérivé phényl, le plus toxique, le plus rapidement métabolisé est chimiquement le plus réactif; le dérivé oo'xylyl, le moins toxique et le moins rapidement métabolisé, est chimiquement le plus stable.

Vu, le 4 juin 1971
Le Président du Jury,
G. PITET.

Vu :
Le Directeur de l'U.E.R.
des Sciences pharmaceutiques,
J. BREUILLAUD.

Vu et Permis d'imprimer, le 8 juin 1971
Le Président de l'Université Paul-Sabatier,
L. LARENG.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS 1

PLAN 4

PREMIERE PARTIE : **DONNEES GENERALES**

CHAPITRE I. — **Structure des liaisons B - C et B - N.**

Liaisons B - C aromatique 7
Liaisons B - N 8

Références du Chapitre I 12

CHAPITRE II. — **Les différents types de composés hétéro-cycliques borés et azotés.**

Introduction 14

1° Composés à liaison B - N donneur-accepteur 15

A) Composés à liaison B - N intramoléculaire 15
a) Azabora-alcanes 15
b) Esters formés avec les alcanolamines 16
(b-1) monoéthanolamines 16
(b-2) diéthanolamines 16
(b-3) triéthanolamines 16
c) Composés à résonance complexe 16

B) Composés à liaison B - N intermoléculaire 17
a) Liaison entre molécules identiques 17
(a-1) alkylaminoboranes 17
(a-2) dérivés halogénés des alkylaminoboranes 17
(a-3) dérivés de condensation d'alkylboranes avec le phénylisonitrile 18
(a-4) dérivés de condensation d'alkylboranes avec l'hydroxylamine 18
(a-5) dimérisation de l'hydrazinodiphénylborane 18
b) liaisons entre molécules différentes 18

2° Composés à liaison B - N covalente 19
A) Hétérocycles non carbonés 19
a) Nitrure de Bore 19
b) Autres composés 20

B) Hétérocycles carbonés homologues d'hydrocarbures saturés 20
a) Azaboracycloalcanes 20
b) Diazaboracycloalcanes 21
c) Azadiboracycloalcanes 21

C) Hétérocycles insaturés 21
a) Contenant une double liaison aliphatique 21
b) Composés isoconjugués électroniques de systèmes pseudo-aromatiques 23

3° Composés hétéro-aromatiques 23
a) Composés isoconjugués du benzène 24
b) Composés isoconjugués du naphtalène 26
c) Composés isoconjugués de l'anthracène ou du phénanthrène . 27
Nomenclature 28

Références du Chapitre II 31

DEUXIEME PARTIE : **RECHERCHES PERSONNELLES**

CHAPITRE III. — **Le diamino-5,6 diméthyl-1,3 uracile (D.A.D.M.U.)** 34

1° Nomenclature 34
2° Préparation du D.A.D.M.U. 36
3° Propriétés physiques et chimiques 38

Références du Chapitre III 41

CHAPITRE IV. — **Les esters n-Butyliques des acides arylboroniques** .. 42

1) Préparation des arylboronates de n-Butyle 42
a) En vue de l'acide phénylboronique 43
b) En vue des 3 dérivés tolyl 43
α) orthotolyl 43
β) métatolyl 43
γ) paratolyl 44
c) En vue des 3 dérivés anisyl 44
α) orthoanisyl
β) métaanisyl 44
γ) paraanisyl 45
d) En vue de l'o.o'Xylyl 45
2) Propriété physiques 47
3) Propriétés chimiques 47
4) Etude biologique 47

Références du Chapitre IV 49

CHAPITRE V. — **Les Hétérocycles borés et azotés** 50

1° Méthodes de préparation des hétérocycles borés et azotés 50
a) Condensations avec $C_6 H_5 B Cl_2$ 51
b) Condensations avec l'acide phénylboronique 52
c) Condensations avec l'anhydride phénylboronique 52
d) Condensations avec les esters de l'acide phénylboronique ... 53
Propriétés chimiques 55
Propriétés pharmacologiques 56

2° Les arylborahydrothéophyllines 56

2.1. Synthèse 56
a) Choix de la méthode 56
b) Matériel utilisé 57
c) Conditions opératoires 57

2.2. Propriétés physiques 58
a) Caractères organoleptiques 58
b) Point de fusion 58
c) Solubilité 58
d) Spectres U.V. 59
e) Spectres infra-rouges 65
f) Spectres de RMN 65

2.3. Propriétés chimiques 66
a) Stabilité thermique 66
b) Stabilité à l'air et à la lumière 67
c) Hydrolyse 67
d) Alcoolyse et acétonolyse 68
e) Caractère réducteur 68
f) Réactions analytiques 69
α) mise en évidence du bore 69
β) mise en évidence du D.A.D.M.U. 69
γ) autres réactions 69

3° Monographies

3.1. Phénylborahydrothéophylline 70
3.2. Orthotolylborahydrothéophylline 72
3.3. Métatolylborahydrothéophylline 74
3.4. Paratolylborahydrothéophylline 76

3.5. Orthoanisylborahydrothéophylline 78
3.6. Métaanisylborahydrothéophylline 80
3.7. Paraansylborahydrothéophylline 82
3.8 o.o'Xylylborahydrothéophylline 84

Références du Chapitre V 86

CHAPITRE VI. — **Essais biologiques** 87

Remarques préliminaires 87

1° Techniques d'étude 87

a) Choix des animaux 87
b) Voie d'administration 88
c) Durée des observations 89

2° Etudes systématiques 90

a) Critères définis 90
b) Le diaminodiméthyluracile 90
c) Les acides arylboroniques 93
d) Les arylborahydrothéophyllines 93
Phénylborahydrothéophyllines 93
Tolylborahydrothéophyllines 95
Dérivé ortho 95
Dérivé méta 97
Dérivé para 98
Anisylborahydrothéophyllines 98
Dérivé ortho 98
Dérivé méta 100
Dérivé para 101
o.o'Xylylborahydrothéophylline 101

3° Dégradation métabolique 103

Discussion 104

Références du Chapitre VI 106

Conclusions générales 107

Imp. J F - Impressions, 14, rue Idrac, Toulouse — N° 9701